

SYNTHESE UND REDOXVERHALTEN VON  
3'. 4' -DIHYDROXYFLAVONEN MIT -M-SUBSTITUENTEN  
IN 3-STELLUNG

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde im  
Fachbereich Chemie der  
Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Hans Köhne  
aus Schwerte/Ruhr

Berlin 1971



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

SYNTHESE UND REDOXVERHALTEN VON  
3'. 4' -DIHYDROXYFLAVONEN MIT -M-SUBSTITUENTEN  
IN 3-STELLUNG

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde im  
Fachbereich Chemie der  
Freien Universität Berlin



vorgelegt von  
Hans Köhne  
aus Schwerte/Ruhr

Berlin 1971

SYNTHESE UND REDOXVERHALTEN VON

3,4-DIHYDROXYFLAVONEN MIT M-SUBSTITUENTEN

IN 3-STELLUNG

1. Referent: Prof. Dr. H. Loth
2. Referent: Prof. Dr. H. Gnichtel



Letzter Tag der mündlichen Prüfung: 21. 5. 1971





# I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

|                                                                                                               | Seite |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. Einleitung                                                                                                 | 5     |
| 2. Problemstellung                                                                                            | 6     |
| 3. Präparativer Teil                                                                                          | 8     |
| 3.1. Synthese von 3-Benzoyl-3',4'-dihydroxy-flavon                                                            | 6     |
| 3.2. Synthese von 3-Cyan-3',4'-dihydroxy-flavon                                                               | 23    |
| 3.3. Synthese von 3-Carbamoyl-3',4'-dihydroxy-flavon                                                          | 32    |
| 3.4. Versuche zur Darstellung von 3',4'-Dihydroxa-flavon-3-carbonsäure                                        | 41    |
| 3.5. Versuche zur Darstellung von 3-Nitro-3',4'-dihydroxy-flavon                                              | 45    |
| 4. Elektrochemischer Teil                                                                                     | 77    |
| 4.1. Einleitung                                                                                               | 77    |
| 4.2. Kurze Beschreibung der Meßanordnung                                                                      | 79    |
| 4.3. Bereitung der Meßlösungen                                                                                | 79    |
| 4.4. Vergiftungserscheinungen                                                                                 | 79    |
| 4.5. pH-Werte der Redoxgemische                                                                               | 80    |
| 4.6. Auswertung der Messungen                                                                                 | 80    |
| 4.7. Meßergebnisse für die einzelnen Verbindungen                                                             | 82    |
| 5. Versuche zur Isolierung bzw. zum Nachweis der aus den Dihydroxyflavonen 2, 2b bzw. 2c gebildeten o-Chinone | 103   |
| 5.1. Versuche zur Isolierung und Trennung der Oxidationsprodukte; Wirksamkeit verschiedener Oxidationsmittel  | 103   |
| 5.2. Die Absorptionsspektren der Oxidationslösungen                                                           | 104   |
| 6. Versuche zur Umwandlung der aus 2, 2b bzw. 2c gebildeten o-Chinone in stabile Derivate                     | 109   |
| 6.1. Kondensationsversuche mit o-Phenylendiamin                                                               | 110   |
| 6.2. Additionsversuche mit Benzolsulfinsäure                                                                  | 112   |
| 6.3. Additionsversuche mit Cystein                                                                            | 115   |
| 7. Experimenteller Teil                                                                                       | 118   |
| Inhaltsverzeichnis zum experimentellen Teil                                                                   | 118   |
| 8. Zusammenfassung                                                                                            | 145   |



## 1. Einleitung

Bei der Oxidation von Flavonen mit freien Hydroxylgruppen in 3',4'-Stellung ist die Bildung von o-Chinonen zu erwarten. LOTH<sup>1)</sup> konnte bei der Oxidation von Rutin die intermediäre Bildung von Rutin-o-chinon unter Anwendung spektralphotometrischer Methoden nachweisen. LOTH und DIEDRICH<sup>2)</sup> gelang auch die Darstellung von Quercetin-o-chinon, das ebenfalls wenig stabil ist. Durch Addition von Benzolsulfinsäure an Rutin- bzw. Quercetin-o-chinon nach HINSBERG und HIMMELSCHEIN<sup>3)</sup> wurden die beständigen Derivate 6'-Phenyl-sulfonyl-quercetin bzw. 6'-Phenylsulfonyl-rutin erhalten.<sup>2)</sup>

Bei der potentiometrischen Bestimmung der Redoxpotentiale von 3',4'-Dihydroxy-flavon/o-Chinonsystemen fanden LOTH und DIEDRICH<sup>2)</sup>, daß der Chromonyl-(2)-rest das Redox-Potential des Brenzcatechins beträchtlich erhöht. Dieser Effekt läßt sich auf die vinyloge Carbonylfunktion des Chromonringes zurückführen. Weiterhin stellten LOTH und DIEDRICH<sup>2)</sup> fest, daß eine freie Hydroxylgruppe, also ein +M-Substituent am C-3 das Redox-Potential stark erniedrigt. Flavone ohne freie Hydroxylgruppe in 3-Stellung besitzen um mehr als 100 mV positivere Mittelpunktspotentiale als die entsprechenden Flavonole. Der Chromonyl-(2)-rest wirkt also elektronenziehend, während die Einführung einer Hydroxylgruppe in 3-Stellung diesem Effekt entgegenwirkt.

Zur Erklärung des hohen Einflusses einer freien Hydroxylgruppe in 3-Stellung des Flavons auf die Redox-Potentiale von 3',4'-Dihydroxyflavonen werden von LOTH und DIEDRICH<sup>2)</sup> Mesomerie-Effekte herangezogen. Wie in den Grenzstrukturen 1, 1a, 1b in

- 
- 1) H. LOTH, Arch. Pharm. 295, 161 (1962)
  - 2) H. LOTH und H. DIEDRICH, Arch. Pharm. 301, 103 (1968)  
H. DIEDRICH, DISSERTATION FU Berlin, 1967
  - 3) O. HINSBERG und O. HIMMELSCHEIN, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 2023 (1896)

Abb. 1 angedeutet, scheint aber auch die Wasserstoffbrückenbildung zwischen der Hydroxylgruppe in 3-Stellung und dem benachbarten Carbonylsauerstoff eine Rolle zu spielen. So fanden die Autoren, daß die ebenfalls elektronenliefernden Methoxyl- bzw. glykosidierten Hydroxylgruppen am C-3 nur eine sehr geringe Potentialminderung bei den 3',4'-Dihydroxyflavonen hervorrufen.

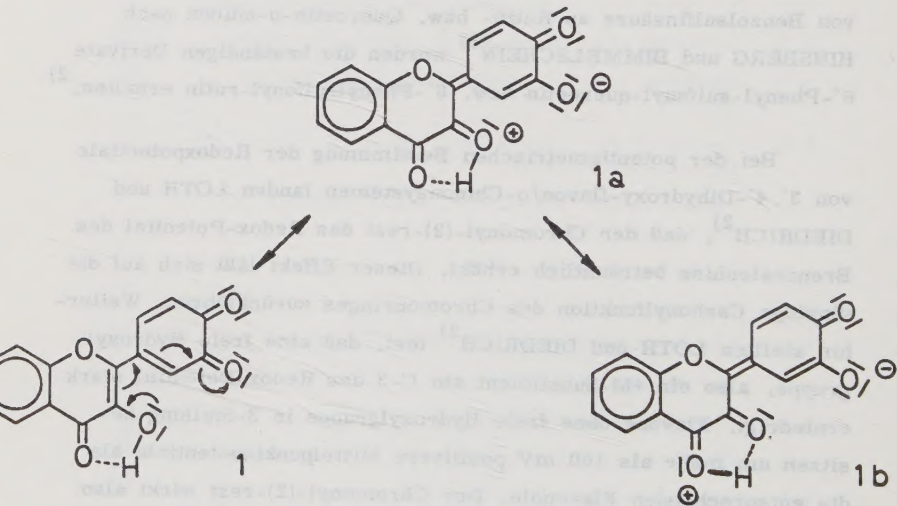


Abb. 1 Mesomere Grenzstrukturen des 3-Hydroxy-flavon-chinons-(3',4')

## 2. Problemstellung

Aus den Untersuchungen von LOTH und DIEDRICH<sup>2)</sup> ergab sich die Frage, ob ein elektronenziehender Substituent am C-3 das Potential von 3',4'-Dihydroxyflavonen weiter zu erhöhen vermag. Als Substituenten mit -M-Effekt sollten die Nitro-, die Cyan-, die Benzoyl-, die Carbamoyl- und die Carboxylgruppe in das 3',4'-

Dihydroxyflavonmolekül eingeführt werden. Es sollten also 3-Benzoyl- (**2**), 3-Nitro- (**2a**), 3-Cyan- (**2b**), 3-Carbamoyl- (**2c**) und 3-Carboxy-3',4'-dihydroxy-flavon (**2d**) dargestellt werden. Diese Verbindungen sind bisher in der Literatur nicht beschrieben worden.

Die Flavonderivate **2-2d** sollten dann chemisch oxidiert und die zu erwartenden o-Chinone entweder in Substanz isoliert oder durch Kondensation mit o-Phenylendiamin nach TEUBER und STAIGER<sup>4)</sup>, durch Addition von Benzolsulfinsäure nach HINSBERG und HIMMELSCHEIN<sup>3)</sup> bzw. durch Addition von Cystein nach ROBERTS<sup>5)</sup>

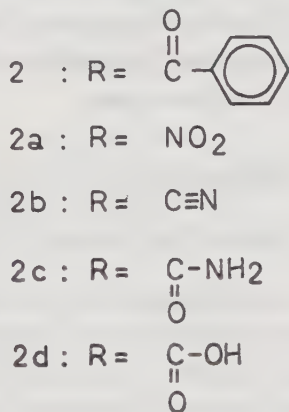
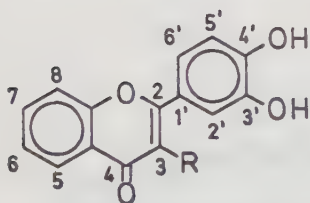


Abb. 2: 3',4'-Dihydroxyflavone mit elektronenziehenden Substituenten am C-3

in beständige Derivate umgewandelt werden. Die Addition von Benzolsulfinsäure bzw. von Sulfhydrylverbindungen an Chinone verläuft als nukleophile 1,4-Addition. Die elektronenziehenden -M-Substituenten in der vinylog 3-Stellung bewirken eine Elektronenverarmung

4) H.-J. TEUBER und G. STAIGER, Chem. Ber. 88, 802 (1955)

5) E.A.H. ROBERTS, Chem. and Ind. (London) 1959, 995

des orthochinoiden Systems. Ob diese nukleophilen 1.4-Additionen durch diese Substituenten begünstigt werden, ist eine weitere Fragestellung dieser Arbeit.

Schließlich sollten für die 3'.4'-Dihydroxyflavone **2-2d** die Redox-Potentiale der o-Chinon/Brenzcatechin-Systeme ermittelt werden. HORNER und GEYER<sup>6)</sup> nahmen die Messung am Quercetin auf polarographischem Wege vor. LOTH und DIEDRICH<sup>2)</sup> bestimmten die Potentiale von 3'.4'-Dihydroxyflavonen potentiometrisch nach der Methode der diskontinuierlichen Titration nach FIESER und PETERS<sup>7)</sup>. Die Durchflußmethode von BALL und CHEN<sup>8)</sup> erlaubt die rasche Messung der Potentiale instabiler Redox-Systeme. Daher sollte diese Methode zur Potentialbestimmung der Flavone **2-2d** benutzt werden.

### 3. Präparativer Teil

#### 3.1. Synthese von 3-Benzoyl-3'.4'-dihydroxy-flavon (2)

Die Darstellung von 3-Benzoyl-3'.4'-dimethoxy-flavon (**3**) wurde von BAKER und GLOCKLING<sup>9)</sup> beschrieben. Sie erhielten durch Kondensation von o-Hydroxy-dibenzoyl-methan mit Veratrumaldehyd in Äthanol in Gegenwart von trockenem Piperidin eine farblose Verbindung, die von Selendioxyd in siedendem Amylalkohol zu **3** oxidiert wird. Das Kondensationsprodukt (**4**) beschrieben die englischen Autoren als 2'-Hydroxy-3.4-dimethoxy- $\alpha$ -benzoyl-chalkon. Das NMR-Spektrum von **4** (Abb. 4) zeigt aber eindeutig, daß es sich bei dieser Verbindung um 3-Benzoyl-3'.4'-dimethoxy-flavanon (**4**) handelt. Charakteristisch im NMR-Spektrum von **4** sind

6) L. HORNER und E. GEYER, Chem. Ber. 98, 2009 (1968)

7) L. F. FIESER und M. A. PETERS, J. Amer. chem. Soc. 53, 793 (1931)

8) E. G. BALL und T. T. CHEN, J. biol. Chem. 102, 691 (1933)

9) W. BAKER und F. GLOCKLING, J. chem. Soc. (London) 1950, 2759

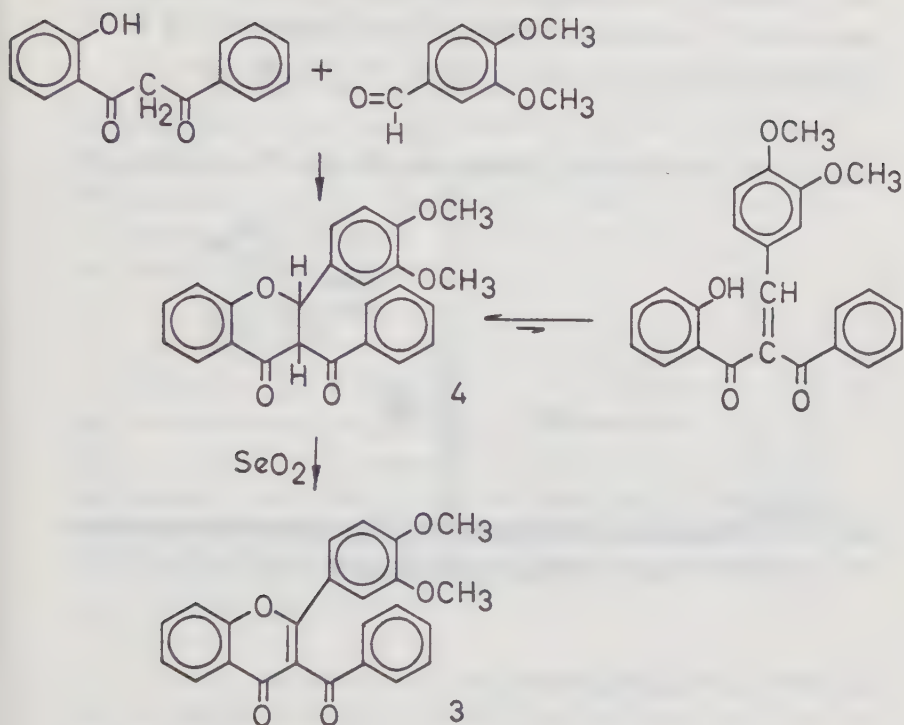


Abb. 3: Synthese von 3-Benzoyl-3',4'-dimethoxy-flavon (3)

die bei 5,92 bzw. 5,15 ppm als Dubletts mit einer Kopplungskonstanten  $J = 12$  Hz erscheinenden Protonensignale. Das Signal bei tieferem Feld ist dem Proton am C 2 zuzuordnen. Bei vielen untersuchten Flavanonen und Dihydroflavanolen absorbiert das Proton am C 2 bei tieferem Feld. Die Signale für H 2 liegen in der Regel bei 5,2 ppm, die für H 3 bei ca. 4,3 ppm. Ihre Kopplungskonstante beträgt  $J = 11$  Hz (1.2-diaxiale Protonen)<sup>10</sup>. Bei dem

10) T.J. MABRY, K.R. MARKHAM und M.B. THOMAS: The Systematic Identification of Flavonoids, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York, S. 267 (1970)

tautomeren Chalkon müßte statt des AB-Systems ein Singulett für das olefinische Proton auftreten. Das Multiplett bei 6,85-8,05 ppm repräsentiert 12 aromatische Protonen. Die Resonanz für die 6 Methoxylprotonen liegt in einem Singulett bei 3,8 ppm. Das in

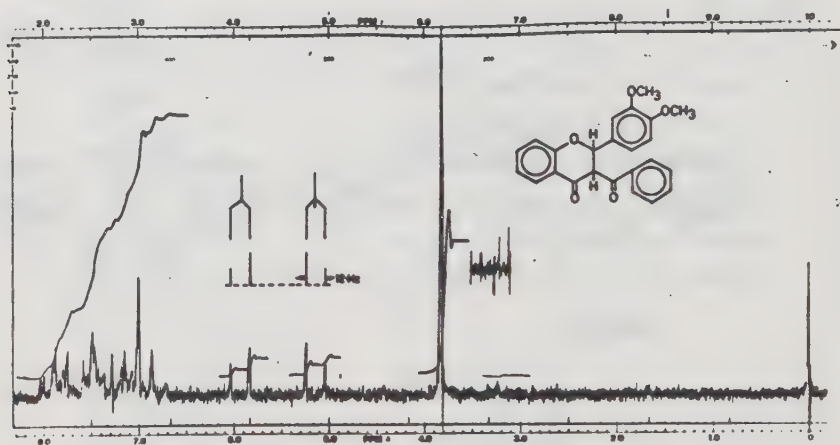


Abb. 4: NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) von **4**

Methanol aufgenommene UV-Spektrum von **4** zeigt ein schwaches Maximum bei 320 nm und ein Hauptmaximum bei 252 nm. Chalkone mit Alkoxyl- bzw. Hydroxylgruppen im B-Ring haben ihr Hauptmaximum bei 340-390 nm<sup>10a)</sup>. Die Verbindung **4** hat hier kein Maximum. Auch dieser Befund spricht gegen die Chalkonstruktur. Jedoch weicht das Absorptionsspektrum von **4** vom typischen Flavanonspektrum etwas ab. Flavanone zeigen zwar häufig ein schwaches Maximum oder eine Schulter bei 320 nm<sup>10a)</sup>, während ihr Hauptmaximum

10a) T. J. MABRY, K. R. MARKHAM und M. B. THOMAS: The Systematic Identification of Flavonoids, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New-York, S. 227 (1970)

aber meist zwischen 270 und 295 nm auftritt. Das Hauptmaximum von **4** ist also hypsochrom verschoben.

Nach DEAN<sup>11)</sup> sind IR-Spektren außer zum Nachweis von Ring-carbonylgruppen bei der Strukturaufklärung von Flavonoiden wenig aussagekräftig. Die Ringcarbonylgruppe von Flavanonen ohne 5-Hydroxygruppe absorbiert bei 1680/cm<sup>12)</sup>. Das IR-Spektrum von **4** zeigt zwei Carbonylbanden bei 1670 und 1695/cm, wodurch die Dicarbonylstruktur zum Ausdruck kommt.

Im IR-Spektrum des Benzoyl-dimethoxy-flavons **3** erscheinen im Bereich von 1590-1670/cm vier Banden. Die Bande bei 1670/cm läßt sich der Benzoylcarbonylgruppe zuordnen ( $\nu$  C=O 1700-1680/cm für Arylketone)<sup>13)</sup>. Die Absorption der Ringcarbonylgruppe liegt bei 1630/cm ( $\nu$  C=O 1660-1650/cm für  $\gamma$ -Pyrone)<sup>14)</sup>. Die Absorptionsbande bei 1614 und 1593/cm sind auf die Phenylkerne und die C=C-Gruppierung des  $\gamma$ -Pyronringes zurückzuführen ( $\nu$  C=C 1650-1600 und 1560-1590/cm)<sup>14)</sup>.

Das UV-Spektrum von **3** (in Methanol) weist zwei Maxima bei 312 und 246 nm und eine Schulter bei 320-330 nm auf. Vergleicht man diese Werte mit den UV-Daten von 3'.4'-Dimethoxyflavon (Maxima bei 333 und 242 nm, Schulter bei 314 nm; in Methanol)<sup>15)</sup>, so ist die Flavonbande I, welche die Absorption des B-Ring-Cinnamoylsystems repräsentiert, um etwa 20 nm kürzer-

- 
- 11) F.M.DEAN: Naturally Occuring Oxygen Ring Compounds, Butterworths and Co.(Publishers)Ltd. London, S. 287 (1963)
  - 12) F.M.DEAN: ebenda, S. 334
  - 13) D.H.WILLIAMS und J.FLEMING: Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag-Stuttgart, S. 63 (1968)
  - 14) K.NAKANISHI: Infrared Absorption Spectroscopy-Practical, Holden-Day, Inc., San Francisco und Nankodo Co.Ltd., Tokyo, S. 204 (1962)
  - 15) T.J.MABRY, K.R.MARKHAM und M.B.THOMAS: The Systematic Identification of Flavonoids, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York, S. 67 (1970)

wellig verschoben. Hierin kommt vermutlich der Einfluß der Benzoylgruppe in 3-Stellung zum Ausdruck.

Im NMR-Spektrum von **3** (DMSO-d<sub>6</sub>) werden je drei Methoxylprotonen durch ein Singulett bei 3,60 bzw. 3,77 ppm registriert. Das Multiplett bei 6,9-8,2 ppm gibt die 12 aromatischen Protonen wieder.

Flavonmethylläther lassen sich durch Behandlung mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure entmethylieren. **3** reagierte mit konzentrierter HJ (d 1,7) in einem siedendem Gemisch von Eisessig und Acetanhydrid zu einer schwach gelben Verbindung (**5**), die sich ohne definierten Schmelzpunkt zwischen 300 und 315° zersetzt. Die C- und H-Werte von **5** liegen höher als die für **2** berechneten Werte.

Im IR-Spektrum von **5** erscheint bei 3540/cm eine scharfe Bande für eine freie OH-Gruppe. Die breite Bande bei ca. 3200/cm läßt sich einer assoziierten OH-Gruppe zuordnen. Die bei der Reaktion von **3** mit Jodwasserstoffsäure entstandenen phenolischen OH-Gruppen sind also durch eine Wasserstoffbrückenbindung intramolekular assoziiert. Bei 1635/cm erscheint als kleine Spitze einer breiten Bande zwischen 1595 und 1635/cm eine Carbonylabsorption, die sich der Ringcarbonylgruppe eines Chromonsystems zuordnen läßt. Die in den Spektren von **2** bzw. **3** vorhandene Carbonylbande oberhalb von 1650/cm, die der Benzoylgruppe zugeordnet werden kann, fehlt im Spektrum von **5**. Im Fingerprintbereich ist das IR-Spektrum von **5** deutlich verschieden von dem der gewünschten Verbindung **2** (vgl. Abb. 5 und 6).

Auch die NMR-Spektren von **5** und **2** (vgl. Abb. 7 und 8) sind nicht identisch. Die Protonenresonanz der phenolischen Hydroxylgruppen von **5** erscheint als breites Signal bei 9,2-9,8 ppm. Die Signalgruppen zwischen 6,8 und 8,2 ppm repräsentieren die elf aromatischen Protonen des Moleküls. Das Singulett bei 5,04 ppm ist mit der Struk-

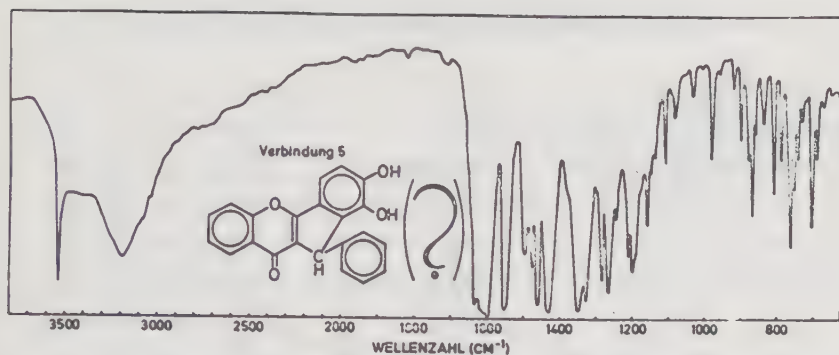


Abb. 5: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung 5 .

Die im Strukturbild wiedergegebene Stellung der OH-Gruppen ist willkürlich. Die analytischen Daten lassen keine Entscheidung zwischen dieser und der in Abb. 7 wiedergegebenen Anordnung zu, d.h. es läßt sich keine Aussage darüber machen, ob bei der Bildung von 5 die Verknüpfung in 2' - oder 6'-Stellung des B-Ringes erfolgt.

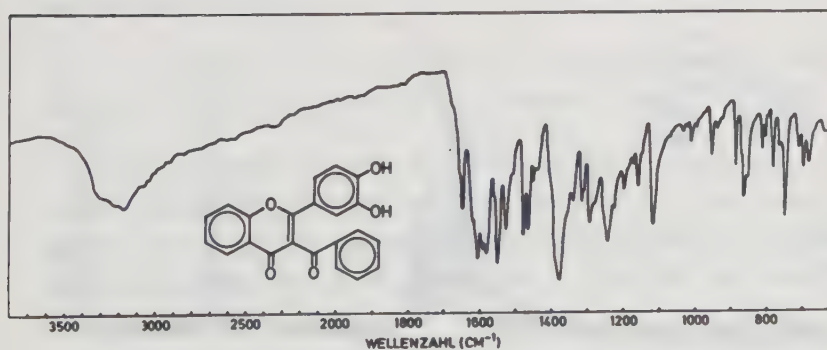


Abb. 6: IR-Spektrum (KBr) von 3'.4'-Dihydroxy-3-benzoyl-flavon (2)

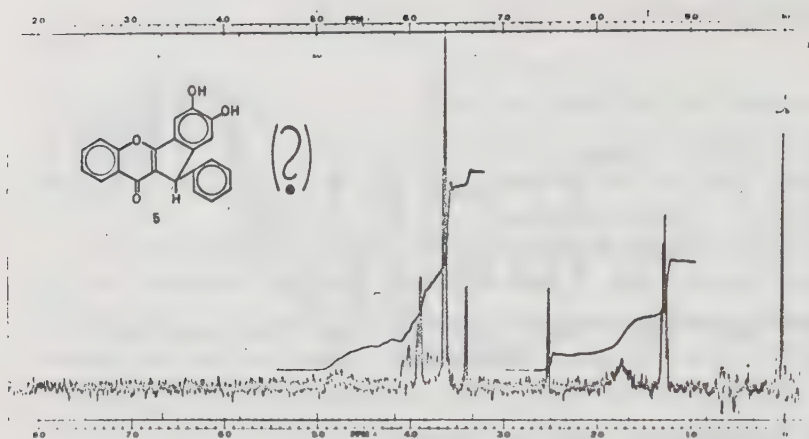


Abb. 7: NMR-Spektrum von Verbindung 5 (DMSO-d<sub>6</sub>; Registrierbereich 1000). Zur Stellung der OH-Gruppen im Strukturbild vgl. Text unter Abb. 5

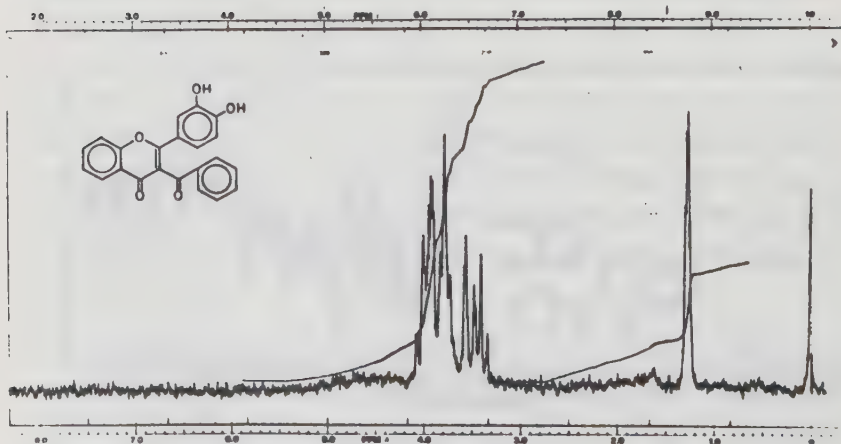


Abb. 8: NMR-Spektrum von 2 (DMSO-d<sub>6</sub>; Registrierbereich 1000)

tur von **2** überhaupt nicht in Einklang zu bringen. Das Integral spricht dafür, daß hier nur ein Proton in Resonanz tritt.

Das UV-Spektrum von **5** (vgl. Abb. 9) hat drei Maxima bei 252, 307 und 365 nm und zwei Schultern bei 296 bzw. 420 nm. Vergleicht man mit dem Absorptionsspektrum von **2** (Abb. 10), so ist die Lage der kurzwelligen Maxima identisch, während das langwellige Maximum bei **5** bathochrom verschoben ist. Das UV-Spektrum von **5** schließt aber nicht aus, daß die Verbindung das Flavongrundgerüst enthält.

**5** gibt mit siedendem Acetanhydrid in Gegenwart von getrocknetem Natriumacetat ein Acetylierungsprodukt (**5a**), dessen C- und H-Werte höher und dessen Molekulargewicht tiefer als die entsprechenden Werte von 3-Benzoyl-3',4'-diacetoxy-flavon (**6**) liegen.

Das UV-Spektrum von **5a** in Methanol unterscheidet sich kaum von dem der Verbindung **5**. Drei Maxima liegen bei 252, 304 bzw. 366 nm. Schultern erscheinen bei 296, 373 bzw. 425 nm. Das Absorptionsspektrum von **6** in Methanol zeigt dagegen nur zwei Maxima bei 254 und 294 nm.

Im IR-Spektrum von **5a** fehlt die Bande der Benzoylcarbonylgruppe, die im Spektrum von **6** bei 1670/cm erscheint.

Im NMR-Spektrum von **5a** (DMSO-d<sub>6</sub>) werden die sechs Acetylprotonen in Form von Singulets bei 2,27 bzw. 2,33 ppm registriert. Die Resonanzen der elf aromatischen Protonen bilden Signalgruppen zwischen 7,25 und 8,2 ppm. Bei 5,2 ppm tritt ein Singulett für ein Proton auf.

Aus den Spektraldaten von **5** und **5a** ergibt sich, daß das Flavongrundgerüst bei der Reaktion von **3** mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure wahrscheinlich erhalten bleibt. Dafür spricht auch

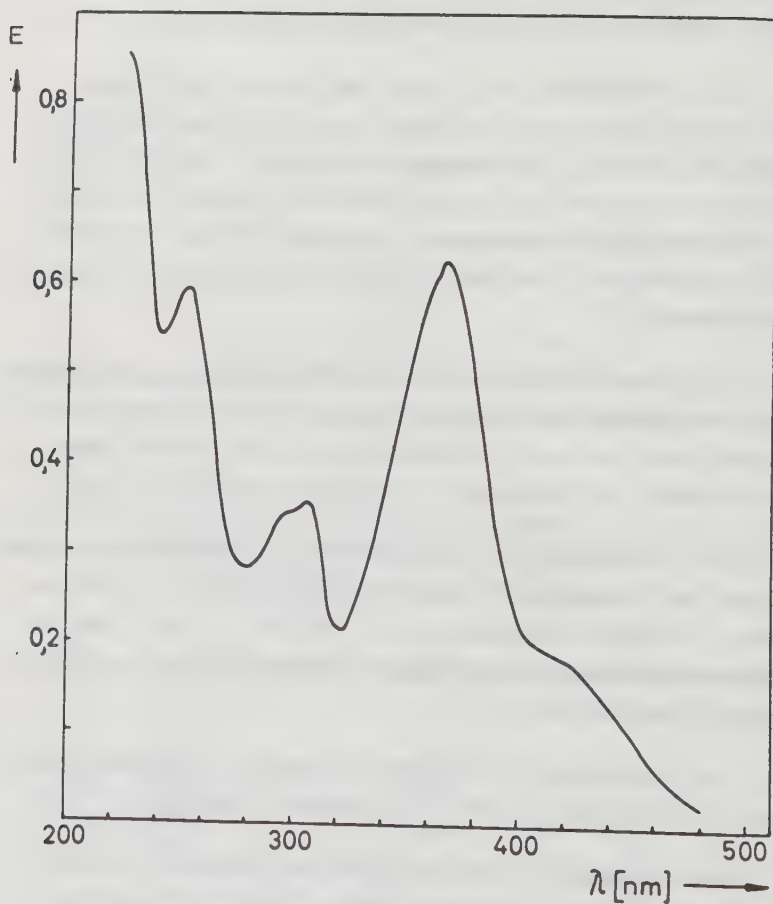


Abb. 9: UV-Spektrum von **5** in Methanol

die intensive Farbreaktion, die **5** ebenso wie **3** mit Barbitursäure und Acetanhydrid gibt<sup>16)</sup>. Dagegen muß die Benzoylcarbonylgruppe

16) F. EIDEN, Arch.Pharm. 295, 127 (1962)

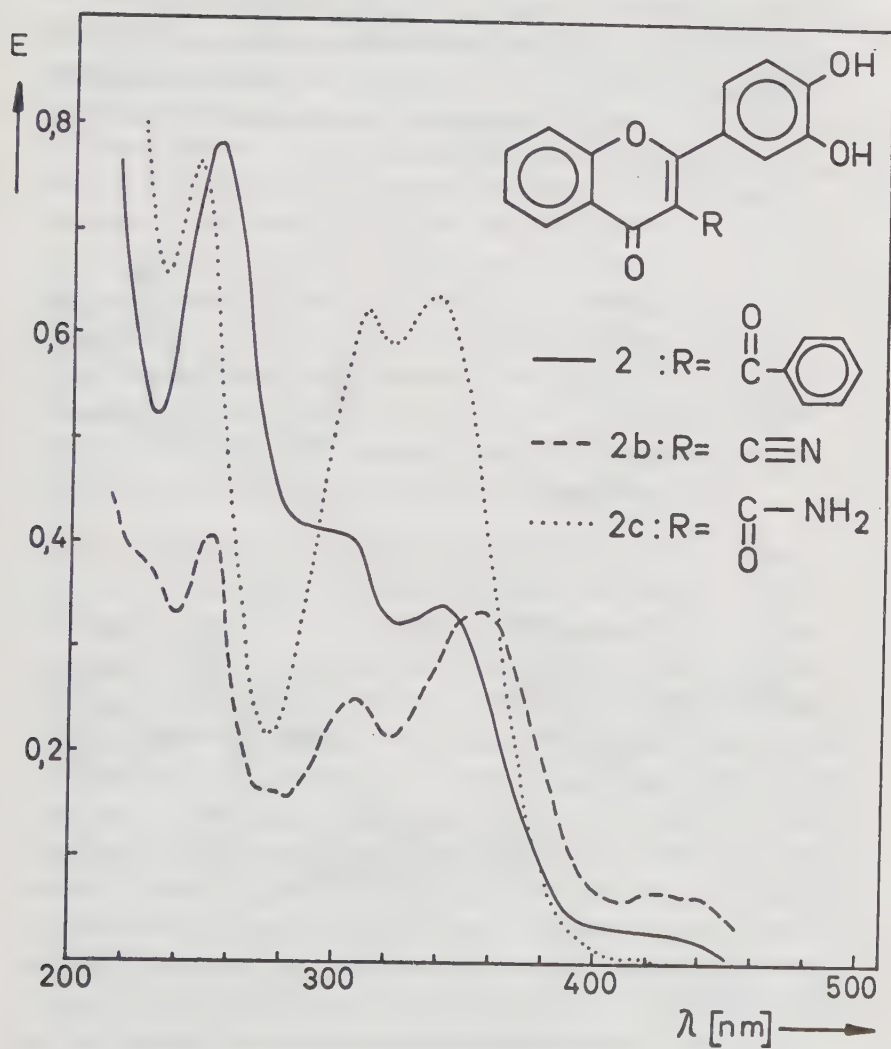


Abb. 10: UV-Spektren von **2**, **2b** bzw. **2c** in Methanol

bei dieser Umsetzung verändert worden sein, die für **5** bzw. **5a** gefundenen C, H-Werte stimmen gut mit den Summenformeln  $C_{22}H_{14}O_4$  bzw.  $C_{26}H_{18}O_6$  überein. Auch das osmometrisch bestimmte Molekulargewicht von **5a** entspricht gut der letzteren Summenformel. Für **5** und **5a** werden damit die nachstehenden Strukturformeln A und B (Abb. 11) wahrscheinlich:

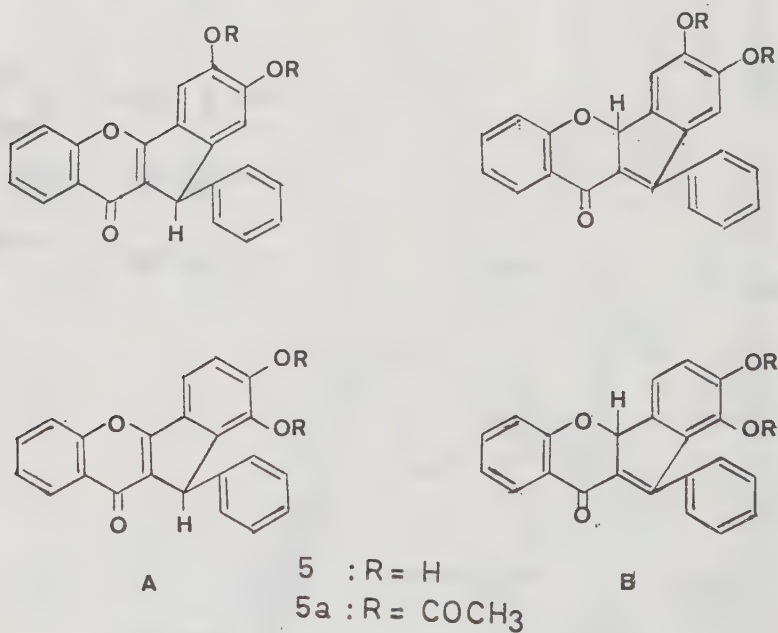


Abb. 11: Mögliche Strukturen der Verbindungen **5** und **5a**. Da der Ringschluß in 2'- oder in 6'-Stellung am B-Ring erfolgen, ergeben sich in bezug auf die Stellung der OH-Gruppen jeweils zwei Isomere.

Für diese angenommenen Strukturen sprechen am stärksten die NMR-Spektren von **5** und **5a**, die Signale für nur elf aromatische und ein nichtaromatisches Proton aufweisen. Die Ausbildung einer Bindung zwischen dem C-Atom der Benzoylcarbonylgruppe und dem B-Ring des Flavongerüsts könnte durch Reduktion der Benzoylgruppe zum sekundären Alkohol und anschließende Wasserabspaltung erfolgen. Die Spektraldaten lassen aber weder eine Aussage über die Anordnung der beiden phenolischen OH-Gruppen noch über die Stellung des nichtaromatischen Protons zu. Das Protonensignal bei 5,04 ppm im NMR-Spektrum von **5** ist mit beiden in Abb. 11 wiedergegebenen Strukturen vereinbar. In der Strukturformel B stehen beide Phenylseitenringe in Konjugation mit der CO-Gruppe. Dies kann die langwellige Absorption von **5** erklären, während die Struktur A ein mehr den Flavonen ähnliches Spektrum erwarten ließe.

Da das Molekulargewicht von **5** wegen der geringen Löslichkeit nicht osmometrisch bestimmt werden konnte, wurde ein Massenspektrum<sup>+)</sup> aufgenommen. In Übereinstimmung mit dem für die Summenformel  $C_{22}H_{14}O_4$  berechnetem Molekulargewicht wird im Massenspektrum (vgl. Abb. 11a) bei m/e 342 die Molekülionenspitze gefunden. Berücksichtigt man die für **5** angenommenen Strukturen A oder B, dann läßt sich die Bildung der Fragmente m/e 341, 325, 313, 297, 296, 285 und 268 durch Abspaltung von H,  $H_2O$ , OH und CO erklären. Die Zerfallswege umfassen die Abspaltung von CO aus dem Pyronring und den Abbau des Brenzcatechinringes. Über die kleineren Fragmente läßt sich kaum eine Aussage machen. Die Spitze bei m/e 265 könnte durch Abspaltung des Phenylkations aus dem Molekülion erklärt werden. Diese Zuordnung erscheint aber unsicher, da einerseits schon bei den ersten Fragmentierungsschritten Bruchstücke entstehen, die zu unvorhersehbaren Umwandlungen befähigt sein könnten und da ande-

+) Für die Aufnahme der Massenspektren der Verbindungen **5**, **25**, **26**, **27** und **29** danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Linde und Frä. Cramer am Pharmazeutischen Institut der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt

rerseits wegen der hohen Verdampfungstemperatur von  $230^{\circ}$  auch thermische Veränderungen erfolgt sein könnten.

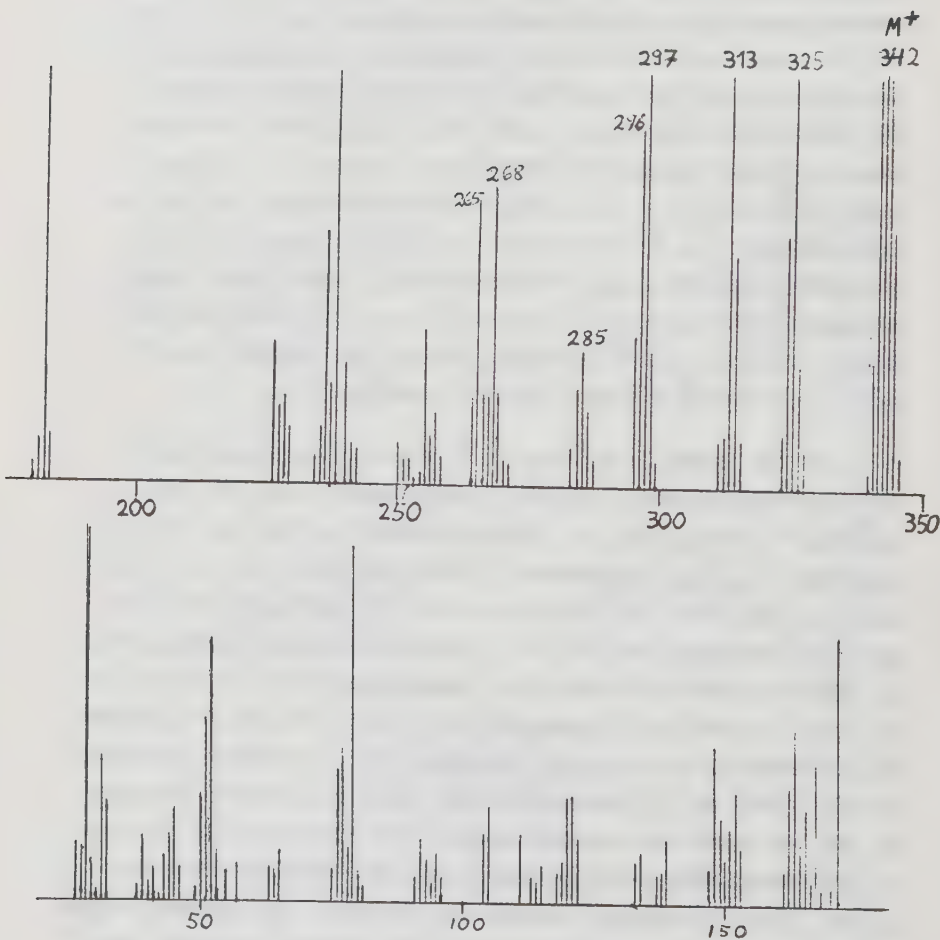


Abb. 11a: Massenspektrum von Verbindung 5 (bei  $230^{\circ}$ )

Auch das Massenspektrum der Verbindung **5** ermöglicht keine eindeutige Aussage über die angenommenen Strukturen A oder B. Zumindest sichert aber der Molekülpeak die Summenformel  $C_{22}H_{14}O_4$  und die ersten Abbauschritte sprechen nicht dagegen, daß bei der Umsetzung von **3** zu **5** die Flavongrundstruktur erhalten blieb.

Zur weiteren Strukturaufklärung von **5** wollte ich die in Abb. 11 wiedergegebene Struktur A über 3-Benzyl-3',4'-dimethoxy-flavon darstellen. Die Benzylverbindung sollte durch Kondensation von  $\omega$ -Phenylpropiophenon mit Veratrumaldehyd zum entsprechenden Chalkon und anschließende Cyclisierung bei gleichzeitiger Dehydrierung erhalten werden. Doch schon die Kondensationsversuche lieferten kein einheitliches Produkt. Darüberhinaus waren bei der dehydrierungen Cyclisierung zum Flavon Schwierigkeiten zu erwarten. Das hierfür normalerweise benutzte Oxidationsmittel Selenoxid ist auch besonders geeignet, um Benzylgruppen zu Benzoylgruppen zu oxidieren.

Der umgekehrte Syntheseweg wäre die Reduktion der Benzoylgruppe in **2** zum entsprechenden Carbinol und dessen Umwandlung in definierter Reaktion unter wasserabspaltenden Bedingungen. Dieser Weg erscheint aber aussichtslos, da die Reduktion des Pyronringes wahrscheinlicher als die der Benzoylgruppe ist. Daher wurde schließlich auf einen strengen Strukturbeweis für die Verbindungen **5** bzw. **5a** durch Synthese verzichtet.

Die Verbindung **5** entsteht auch, wenn man das auf anderem Wege aus **3** erhaltene Dihydroxyflavon **2** mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure in Eisessig/Acetanhydrid umsetzt.

Um aus dem Flavondimethyläther **3** die Dihydroxyverbindung **2** zu erhalten, versuchte ich nun, **3** mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure in siedendem Eisessig umzusetzen. Jedoch blieb **3**

unter diesen Reaktionsbedingungen auch nach längerem Einwirken unverändert. Schließlich gab **3** die gewünschte Verbindung **2** bei der Reaktion mit Bortribromid in Methylenchlorid bei etwa  $-50^{\circ}$  <sup>17)</sup>.

Die Signalgruppen zwischen 6,7 und 8,2 ppm im NMR-Spektrum von **2** (vgl. Abb.8) geben die Resonanzen der zwölf aromatischen Protonen wieder. Die beiden Hydroxylprotonen werden in einem breiten, kaum angedeuteten Signal bei 8,5-9,0 ppm registriert.

Im IR-Spektrum von **2** (vgl. Abb.6) tritt eine breite Hydroxylbande bei 3400-3100/cm auf. Die Banden im Bereich zwischen 1650 und 1600/cm lassen sich den beiden Carbonylgruppen, den Phenylkernen und der C=C-Doppelbindung im  $\gamma$ -Pyronring zuordnen <sup>13) 14)</sup>.

Das UV-Spektrum von **2** (vgl. Abb.10) hat zwei Maxima bei 340 und 252 nm. Bei 295 nm erscheint eine Schulter. Im Vergleich zum UV-Spektrum von 3'.4'-Dihydroxy-flavon ( $\lambda_{\text{max}}$  242 und 340 nm, Schulter bei 308 nm; in Methanol) <sup>18)</sup> erscheint die kurzwellige Absorption um 10 nm bathochrom verschoben. Die Benzoylgruppe in 3-Stellung des Flavons **2** hat also keinen hohen Einfluß auf die Lage der UV-Maxima.

Mit Acetanhydrid und getrocknetem Natriumacetat liefert **2** das Diacetylderivat **6**. Analysen- und Spektraldaten dieses Derivates bestätigen die angenommene Struktur. Zum weiteren Strukturbeweis wurde **2** mit Dimethylsulfat in Aceton in Gegenwart von trockenem Kaliumcarbonat wieder zu **3** methyliert.

---

17) J. F. W. MC OMIE, M. L. WATTS und D. E. WEST, Tetrahedron 24 (Nr. 5), 2289 (1968)

18) T. J. MABRY, K. R. MARKHAM und M. B. THOMAS: The Systematic Identification of Flavonoids, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New-York, S. 66 (1970)

### 3.2. Synthese von 3-Cyan-3',4'-dihydroxy-flavon (2b)

Die Darstellung von 2b wurde zunächst nach verschiedenen Methoden erfolglos versucht. Im ersten Syntheseversuch sollte 2b aus o-Hydroxy- $\beta$ -cyan-acetophenon (7) durch Kondensation mit Veratrumaldehyd zum entsprechenden Chalkon bzw. Flavanon, anschließende Oxidation mit Selendioxid und Ätherspaltung mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure dargestellt werden. Das in der Literatur nicht beschriebene Cyanacetophenon 7 sollte aus o-Hydroxy- $\beta$ -chlor-acetophenon<sup>19)</sup> durch Austausch des Chloratoms gegen eine Cyangruppe erhalten werden. o-Hydroxy- $\beta$ -chlor-acetophenon reagiert sowohl mit NaCN als auch KCN in wässrigem bzw. trockenem Äthanol, in Aceton oder auch in Tetrachlorkohlenstoff schon bei Raumtemperatur sehr rasch. Es entstehen dabei rotbraune Öle, aus denen keine einheitlichen Verbindungen isoliert werden konnten. Gleiche Ergebnisse lieferten die Versuche, o-Acetoxy- $\beta$ -brom-acetophenon<sup>20)</sup> mit NaCN bzw. KCN in siedendem Aceton umzusetzen. Auch die Anwendung tieferer Temperaturen (0° bzw. -10°) sowie der Versuch, die Reaktionen durch Zugabe von KJ zu katalysieren, blieben erfolglos.

EIDEN und HAVERLAND<sup>21)</sup> konnten o-Hydroxy-dibenzoyl-methan mit Orthoameisensäuretriäthylester und Acetanhydrid zu 3-Benzoyl-chromon kondensieren, das mit Hydroxylaminhydrochlorid in alkalischem Medium zu 3-Cyan-flavon reagiert. Die Anwendung dieser Methode war auch bei der Synthese von 3-Cyan-3',4'-dimethoxy-flavon (10) erfolgreich. Aus o-Hydroxy-benzoyl-veratroyl-methan (11) entsteht 3-Veratroyl-chromon (12).

Das UV-Spektrum von 3-Benzoyl-chromon in Methanol weist

---

19) P. FRIEDLÄNDER und J. NEUDÖRFER, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 1080 (1897)

20) K. FRIESS und W. PFAFFENDORF, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 215 (1909)

21) F. EIDEN und H. HAVERLAND, Naturw. **52**, 513 (1965)  
H. Haverland, Dissertation FU Berlin 1967

zwei Maxima bei 250 und 290 nm auf<sup>21)</sup>. Die UV-Maxima von **12** liegen bei 234 bzw. 295 nm. Im IR-Spektrum (KBr) von **12** erscheinen zwei Carbonylbanden bei 1645 und 1665/cm (3-Benzoylchromon: 1650 und 1670/cm)<sup>21)</sup>.

Ein NMR-Spektrum von **12** konnte wegen der unzureichenden Löslichkeit der Verbindung in den verfügbaren Lösungsmitteln nicht aufgenommen werden.

Das Veratrolchromon **12** wird mit 2 Val Hydroxylaminhydrochlorid entweder in 10%iger wäßriger Kalilauge oder in einem 1:1-Gemisch von absolutem Äthanol und Pyridin in Gegenwart von Acetanhydrid bei Raumtemperatur umgesetzt. Das entstandene Cyan-flavon **10** wird durch Zusatz von Salzsäure ausgefällt. Während die Cyan-gruppe in 3-Cyan-flavon in heißem Eisessig leicht abgespalten wird<sup>22)</sup>, läßt sich **10** aus Eisessig gut umkristallisieren. Erst nach mehrstündigem Erhitzen von **10** mit Eisessig am Rückfluß konnte ich dünn-schichtchromatographisch 3',4'-Dimethoxy-flavon im Reaktionsgemisch nachweisen.

Zum Strukturbeweis dienen im IR-Spektrum (KBr) von **10** (vgl. Abb. 12) die gut ausgebildete Nitrilbande bei 2230/cm und die für  $\gamma$ -Pyronringe bzw.  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone typische Carbo-nylfrequenz bei 1650/cm.

Das UV-Spektrum von **10** (in Methanol) zeigt zwei Maxima bei 250 und 345 nm und zwei Schultern bei 220-225 und 310 nm. Das UV-Spektrum von 3-Cyan-flavon in Methanol hat drei Maxima bei 295, 260 und 230-225 nm<sup>21)</sup>.

---

22) M.S. NEWMAN, I.L. FERRARI und C.P. GARG, Tetrahedron Letters (London) 1962, 199 und J. heterocyclic Chem. 1, 76 (1964)

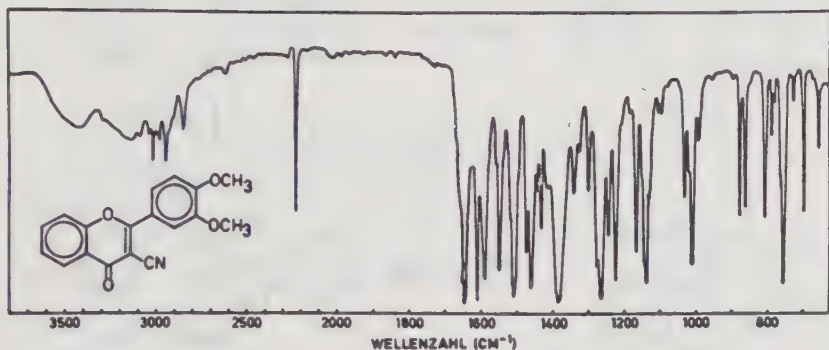


Abb. 12: IR-Spektrum von 3-Cyan-3',4'-dimethoxy-flavon (10)

Im NMR-Spektrum von **10** (Trifluoressigsäure) erscheint als Signal der sechs Methoxylprotonen ein Singulett bei 3,8 ppm. Die Resonanzen der sieben aromatischen Protonen bilden eine Signalgruppe zwischen 7,85 und 8,1 ppm.

Die zunächst überraschende Bildung von 3-Cyan-flavon bei der Oximierung von 3-Benzoyl-chromon erklärten EIDEN und HAVERLAND<sup>21)</sup> nach folgendem Schema:

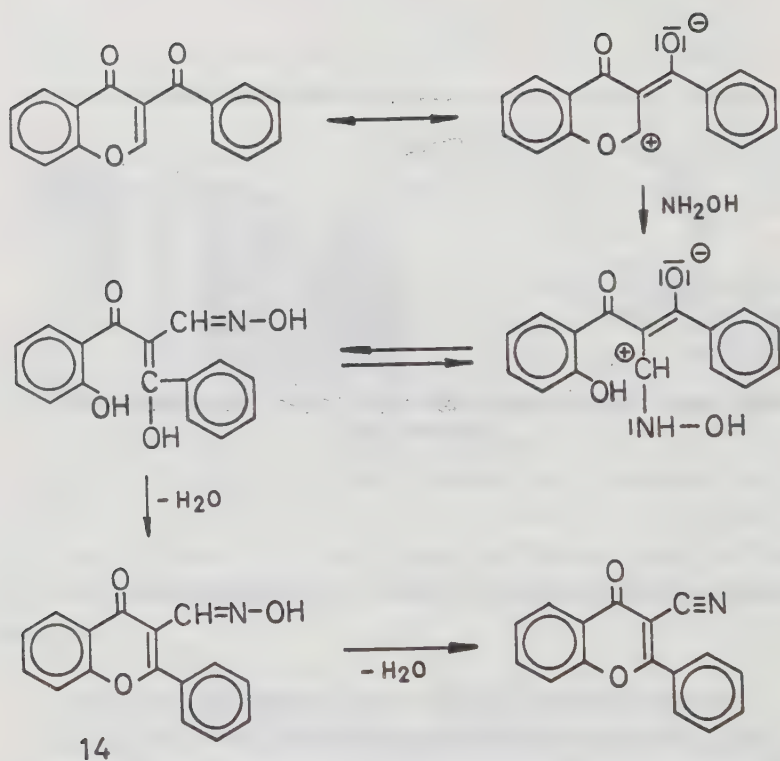


Abb. 13: Reaktionsmechanismus bei der Bildung von 3-Cyan-flavon

Die Vorstufe zum Cyanflavon wäre also das entsprechende Flavon-aldoxim 14. LÖWE<sup>23)</sup> fand bei einer erneuten Untersuchung dieser

23) W. LÖWE, Dissertation FU Berlin, 1970

Reaktion unter verschiedenen pH-Bedingungen, daß im schwach alkalischen Milieu das Isoxazolderivat **15** gebildet wird:

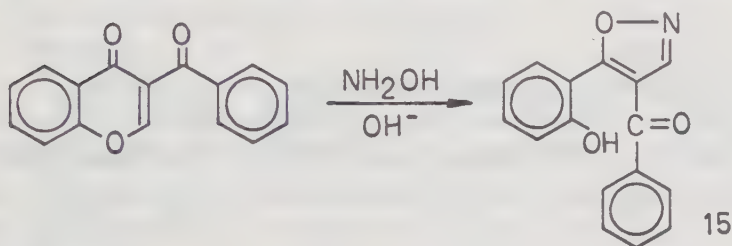


Abb. 14: Reaktion von 3-Benzoyl-chromon mit Hydroxylamin im schwach alkalischen Milieu

Sowohl mit Säuren als auch mit starken Alkalien bildet **15** unter Wasserabspaltung 3-Cyan-flavon, daß bei der Umsetzung von 3-Benzoyl-chromon mit Hydroxylamin im stark alkalischen Medium als einziges Produkt erhalten wird. Bei der Reaktion von **12** mit Hydroxylamin zum Cyanflavon **10** könnte also das Isoxazolderivat **16** als Zwischenprodukt auftreten (vgl. Abb. 15).

Da die Cyangruppe in 3-Cyanflavonen eine gewisse Säureempfindlichkeit aufweist, sollte die Entmethylierung von **10** unter möglichst schonenden Bedingungen durchgeführt werden. Ich wählte daher zunächst die Methode der Ätherspaltung mittels 40%iger Bromwasserstoffsäure in siedendem Eisessig. Die eingesetzte Verbindung wurde aber auch nach vierstündiger Reaktion unverändert zurückerhalten. Bei verlängerter Reaktionsdauer (6-8 Stunden) ließen sich im Reaktionsgemisch dünnschichtchromatographisch mehrere Reaktionsprodukte nachweisen. Darunter befand sich auch 3',4'-Dimethoxy-flavon. Es scheint also, daß die Methoxylgruppen der

Verbindung **10** von konzentrierter Bromwasserstoffsäure in siedendem Eisessig nur langsam angegriffen werden, während mit verlängerter Reaktionsdauer die Cyangruppe in zunehmendem Maße abgespalten wird.

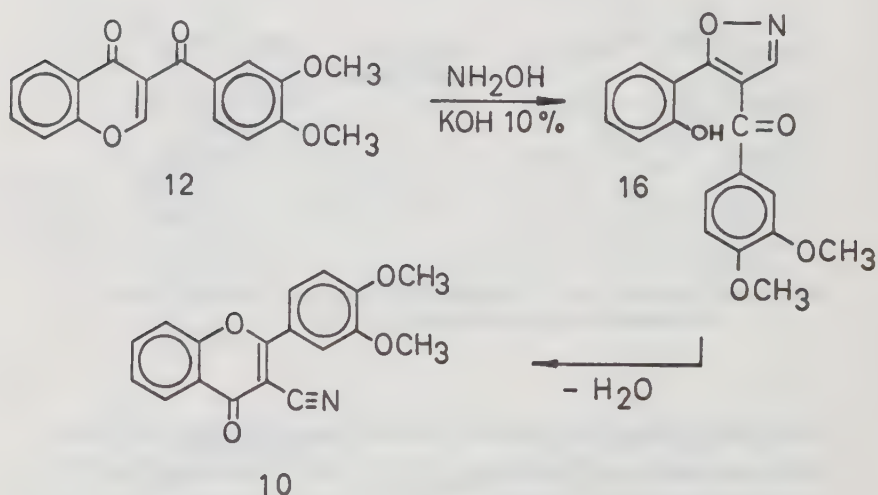


Abb. 15: Möglicher Reaktionsverlauf bei der Darstellung von **10**

Um eine raschere Spaltung der Methyläthergruppen zu erreichen, setzte ich darauf **10** mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure (d 1,7) in einem siedenden Gemisch von Eisessig und Acetanhydrid um. Nach einer Stunde enthielt das Reaktionsgemisch neben der Ausgangsverbindung mehrere andere Produkte. Dünnschichtchromatographisch ließ sich in diesem Gemisch 3'.4'-Dihydroxy-flavon nachweisen. Möglicherweise enthielt das Gemisch auch das gewünschte Produkt. Da es aber für die geplanten Untersuchungen darauf ankam, größere

Mengen der Verbindung **2b** rein darzustellen, schien eine Methode, die zu einem Gemisch mehrerer Verbindungen führt, wenig geeignet zu sein. Die Trennung von Flavonen mit freien Hydroxylgruppen ist wegen ihrer häufig geringen Neigung zur Kristallisation aus Substanzgemischen meist sehr schwierig.

Die Versuche mit Jodwasserstoffsäure im Gemisch mit Eisessig und Acetanhydrid zeigten, daß Jodwasserstoffsäure zwar die Methoxylgruppen in **10** schneller angreift als Bromwasserstoffsäure, daß aber unter den Versuchsbedingungen trotz kurzer Reaktionszeit die Cyangruppe in **10** in beträchtlichem Maße protolytisch abgespalten wird.

Um durch höhere Jodwasserstoffsäurekonzentration die Methylätherspaltung weiter zu beschleunigen und um die mögliche Abspaltung der Cyangruppe durch Eisessig zu vermeiden, versuchte ich, das Cyanflavon **10** mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure in Suspension umzusetzen. Die Versuchsanordnung wurde so gewählt, daß gebildetes Methyljodid zusammen mit einem Teil der Jodwasserstoffsäure über eine ungekühlte Kolonne abdestillieren konnte und damit aus dem Gleichgewicht entfernt wurde. Nach zwei Stunden wurde das Gemisch am Rotationsverdampfer eingedampft, der Rückstand in wenig Aceton gelöst und durch Zutropfen zu einer wäßrigen  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung wieder ausgefällt. Der fast farblose Niederschlag enthielt neben dem gewünschten Produkt **2b** nur geringe Mengen der Ausgangsverbindung **10**. Die Analysenwerte und das Molekulargewicht stimmen mit den für **2b** berechneten Werten gut überein.

Im IR-Spektrum von **2b** (vgl. Abb. 16) erscheint bei  $3470/\text{cm}$  eine Bande für die assoziierten orthoständigen Hydroxylgruppen. Die scharfe Nitrilbande bei  $2230/\text{cm}$  und die bei  $1640/\text{cm}$  liegende Carbonylabsorption stützen die angenommene Struktur.

Das UV-Spektrum von **2b** (vgl. Abb. 10) unterscheidet sich wenig von dem des Dimethyläthers **10**. Die Hauptmaxima liegen bei 252 und 354 nm. Das langwellige UV-Maximum ist also gegenüber dem langwelligem Maximum von **10** (345 nm) geringfügig bathochrom verschoben. Die im Spektrum von **10** auftretende Schulter bei 310 nm ist im Spektrum von **2b** als Maximum bei 307 nm ausgebildet. Bei 325 nm zeigen die Spektren beider Verbindungen eine Schulter.

Im NMR-Spektrum von **2b** (vgl. Abb. 17) liegen die Resonanzen für die sieben aromatischen Protonen in einem Multipllett bei 6,9-8,2 ppm. Für die Hydroxylprotonen wird eine chemische Verschiebung von 9,9 ppm gefunden.

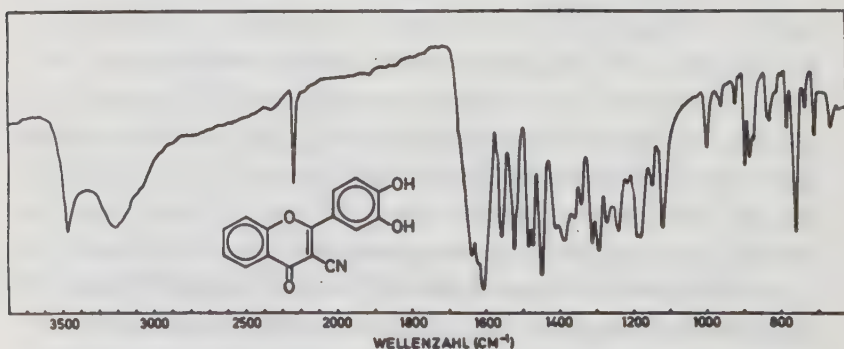


Abb. 16: IR-Spektrum von 3-Cyan-3',4'-dihydroxy-flavon (**2b**)

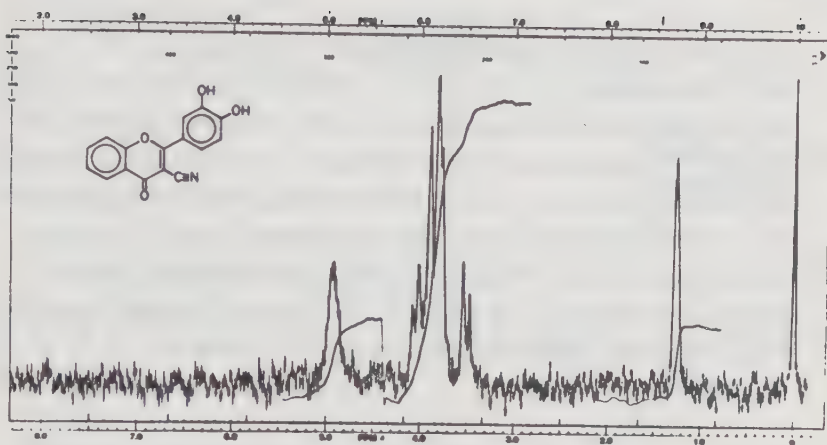


Abb. 17: NMR-Spektrum von 3-Cyan-3',4'-dihydroxy-flavon (**2b**)  
(DMSO-d<sub>6</sub>; Registrierungsbereich 1000)

Mit Acetanhydrid in Gegenwart von getrocknetem Natriumacetat bildet **2b** das Diacetylderivat (**17**). Analysenwerte, Molekulargewicht und Spektren stehen im Einklang mit der für **17** angenommenen Struktur.

Im NMR-Spektrum von **17** (DMSO-d<sub>6</sub>) treten die sechs Protonen der Acetylgruppen bei 2,37 ppm in Resonanz. Die Signale der sieben aromatischen Protonen bilden eine Signalgruppe bei 7,5 - 8,2 ppm.

Im IR-Spektrum (KBr) zeigt **17** bei 2230/cm die scharfe Nitrilbande. Die bei 1770 und 1640/cm registrierten Carbonylbanden

lassen sich den Acetylgruppen und der Ringcarbonylfunktion zuordnen.

Das in Methanol aufgenommene UV-Spektrum von **17** hat zwei Hauptmaxima bei 264 und 299 nm und ein Nebenmaximum bei 226 nm. Die Acetylierung bewirkt also die für Hydroxyflavone bekannte<sup>24)25)</sup> hypsochrome Verschiebung der Flavonbande I, wodurch der umgekehrte Effekt bei der Hydroxylierung des Flavongrundgerüsts wieder aufgehoben wird. Die Flavonbande I von **17** hat die gleiche Lage wie im UV-Spektrum des unsubstituierten Flavons selbst. Ein Einfluß der Cyangruppe in 3-Stellung auf das B-Ring-Cinnamoylsystem läßt sich also aus dem UV-Spektrum von **17** nicht ablesen.

Zum weiteren Strukturbeweis wurde **2b** mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in Aceton zu **10** rückmethyliert.

Das Schema in Abb. 18 zeigt den Syntheseweg zur Darstellung von **2b**.

### 3.3. Synthese von 3-Carbamoyl-3',4'-dihydroxy-flavon (2c)

Die Synthese der 3-Cyan-flavonderivate schien einen einfachen Weg zur Darstellung entsprechender Flavon-3-carbonsäuren zu öffnen. Die Umwandlung einer Cyangruppe zur Carboxylgruppe geschieht durch Verseifung mit starken Säuren, wobei das entsprechende Carbonsäureamid häufig als Zwischenprodukt isoliert werden kann. Auch die alkalische Hydrolyse der Cyangruppe läßt sich in

---

24) B.D. ASTILL, J.C. ROBERTS, J.chem.Soc. (London) 1953, 3302

25) H. BROCKMANN et al., Chem.Ber. 84, 865 (1951)

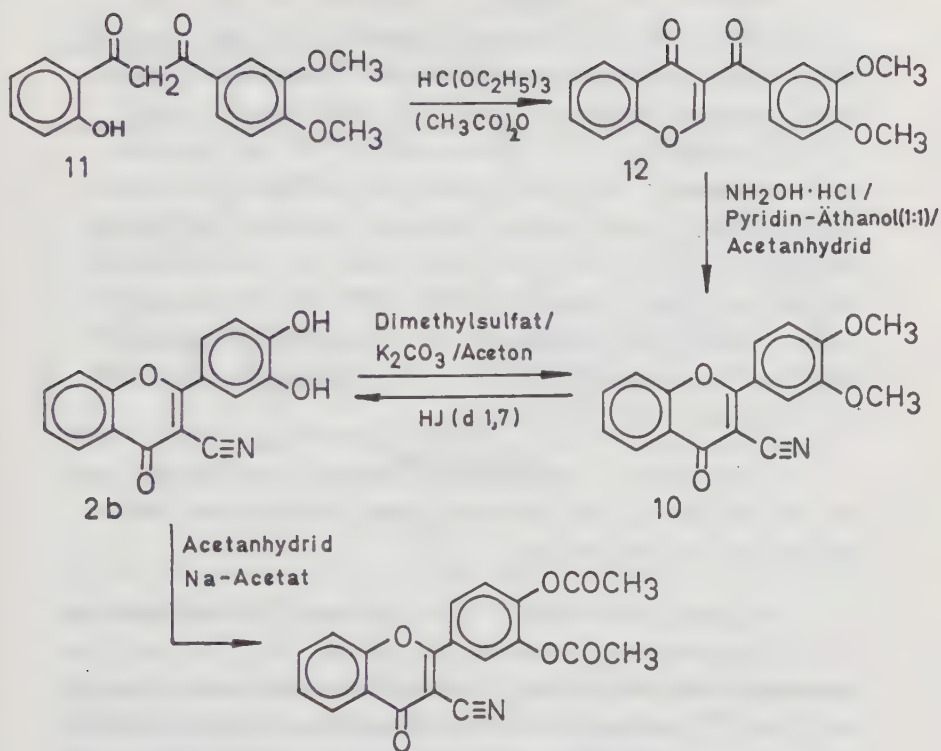


Abb. 18: Synthese von 3-Cyan-3',4'-dihydroxy-flavon (2b)

vielen Fällen durchführen<sup>26)</sup>. Wegen der hohen Alkaliempfindlichkeit des  $\gamma$ -Pyronringes verbietet sich die Anwendung der alkalischen Verseifung auf 3-Cyanflavone. Andererseits mußte aber bei der sauren Hydrolyse mit der protolytischen Abspaltung der Cyangruppe gerechnet werden.

26) Organikum VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften (Berlin) 1967 (6. Auflage), S. 409

Ausgehend vom Cyanflavon **10** kann man auf zwei Wegen zum Carbamoylflavon **2c** gelangen. Entweder führt man zuerst die Ätherspaltung durch und versucht dann die Verseifung des entstandenen Cyandihydroxyflavons **2b** oder man hydrolysiert zunächst **10** zu 3-Carbamoyl-3',4'-dimethoxy-flavon (**18**) und entmethyliert anschließend. Beide Wege führten zum Erfolg. Das Cyanflavon **10** wurde in einem großen Überschuß konzentrierter Schwefelsäure auf 50-70° erwärmt. Das Flavon löste sich dabei allmählich mit tieferer Farbe. Nach fünf Stunden wurde das Gemisch in viel Wasser eingegossen. Nach einiger Zeit fiel eine fast farblose Substanz aus. Die Analysenwerte dieser Verbindung stimmen mit den für **18** berechneten Werten überein.

Im UV-Spektrum (Methanol) von **18** treten zwei Maxima bei 245 und 311 nm auf. Die langwellige Bande ist sehr breit und hat eine Schulter bei 325-330 nm.

Die angenommene Struktur der Verbindung **18** wird durch das in KBr aufgenommene IR-Spektrum gut gestützt (vgl. Abb. 19). Die Banden bei 3360 und 3190/cm können der Säureamidfunktion zugeordnet werden<sup>27)</sup>. Im Bereich von 2260-2230/cm fehlt die im Spektrum von **10** vorhandene Nitrilbande. Die Säureamidbande I erscheint bei 1665/cm<sup>28)</sup>. Die drei Banden bei 1635, 1620 und 1605/cm lassen sich nicht eindeutig zuordnen. In diesem Bereich sind die Säureamidbande II, die Ringcarbonylabsorption und die Absorptionen der Phenylkerne und der Doppelbindung im Pyronring zu erwarten.

- 
- 27) Primäre Amide zeigen im freien Zustand zwei N-H-Valenzschwingungsbanden bei etwa 3500 und 3400/cm. Die Frequenzen werden im festen Zustand und beim Vorliegen von H-Brücken um ca. 150/cm erniedrigt (vgl. D.H. WILLIAMS und J. FLEMING: Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1968, S. 56).
- 28) Die Amidbande I liegt für Amide im assoziierten Zustand bei 1650/cm. Dieser Wert wird durch eine  $\alpha, \beta$ -ständige Doppelbindung um 15/cm erhöht (vgl. K. NAKANISHI: Infrared Absorption Spectroscopy-Practical-, Holden Day, Inc., San Fransisco and Nankodo Company Ltd., Tokyo, S. 45 und 46; 1964).

Die sechs Protonen der beiden Methoxylgruppen treten im Kernresonanzspektrum von **18** (DMSO-d<sub>6</sub>) bei 3,9 ppm in Resonanz.

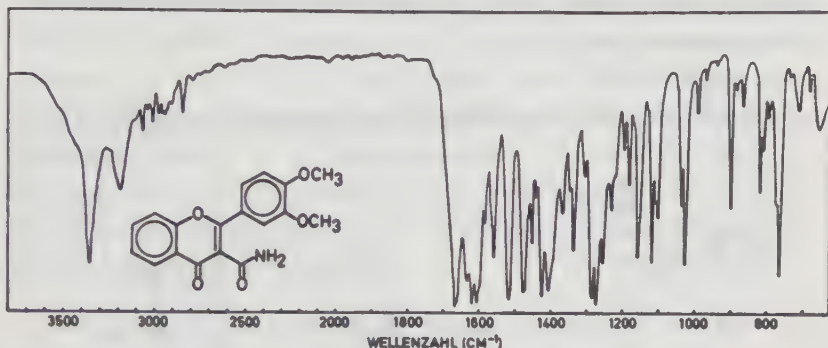


Abb. 19/ IR-Spektrum von 3-Carbamoyl-3',4'-dimethoxy-flavon (**18**)

Die Signale der sieben aromatischen Protonen bilden ein Multiplett bei 7,0-8,2 ppm. Die breite Bande im Bereich von ca. 3-5 ppm wird vermutlich durch die Resonanz der Amidprotonen bewirkt<sup>29)</sup>.

Bringt man das Carbamoylflavon **18** mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure in einem siedenden Gemisch von Eisessig und Acetanhydrid zur Reaktion, so läßt sich nach zwei Stunden als Reaktionsprodukt nur 3',4'-Dihydroxy-flavon nachweisen. Beläßt man dagegen das Gemisch ca. 20 Stunden bei 50-70° auf dem Wasserbad, so sind im Dünnschichtchromatogram neben der eingesetzten Verbindung und

29) Die Aminbande der Säureamide ist im allgemeinen breit und zeigt keine Aufspaltung durch den Stickstoff. Gelegentlich sind Aminbanden so breit, daß sie im Spektrum nicht auffindbar sind (vgl. H. SUHR: Anwendungen der Kernmagnetischen Resonanz in der Organischen Chemie, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1965, S. 111 und 128).

3',4'-Dihydroxy-flavon mindestens drei weitere Reaktionsprodukte zu finden. Ich nehme daher an, daß unter den Reaktionsbedingungen entweder die Carbamoylgruppe protolytisch abgespalten oder weiter zur Carboxylgruppe verseift wird, die dann durch thermische Decarboxylierung verloren geht.

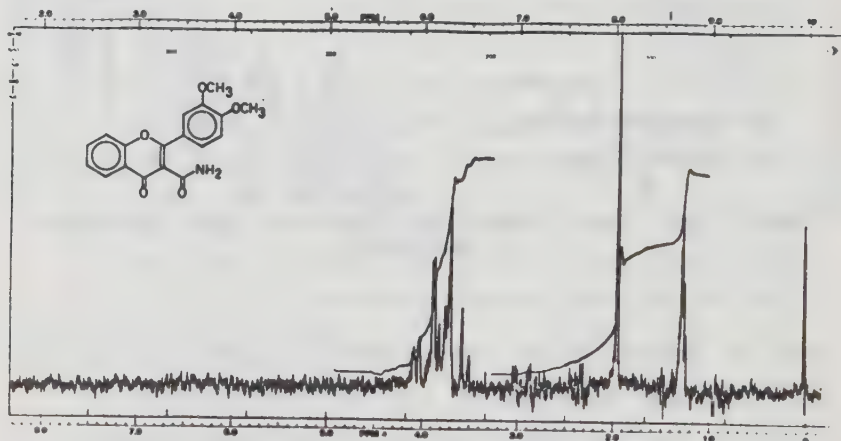


Abb. 20: NMR-Spektrum von 3-Caramoyl-3',4'-dimethoxy-flavon (18) (DMSO-d<sub>6</sub>; Registrierbereich 1000)

Da sich die konventionelle Ätherspaltung von **18** als schwierig erwies, versuchte ich die Entmethylierung nach der Methode von MC OMIE<sup>17)</sup> mit Bortribromid. Die Suspension von **18** in Methylenchlorid wurde bei ca. -50° mit Bortribromid im großen Überschuß versetzt. Nach zwei Stunden wurde das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur gebracht und bei dieser Temperatur noch eine Stunde lang gerührt. Durch vorsichtige Zugabe von Wasser wurde das überschüssige Bortribromid zersetzt und die dabei gebildete Borsäure durch intensives Waschen mit Wasser aus dem Niederschlag

entfernt. Das zurückbleibende Carbamoylflavon **2c** war fast rein und kristallisierte gut aus Äthanol.

**2c** sollte auch bei der Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf das Dihydroxycyanflavon **2c** gebildet werden. Nach 15-stündigem Erwärmen von **2b** mit konzentrierter Schwefelsäure auf 50-70° entstand ein Gemisch mehrerer Verbindungen mit dem gewünschten Produkt **2c** als Hauptkomponente. Die Isolierung und Reinigung von **2c** erwies sich als sehr schwierig und verlustreich, da die Verbindung in Gegenwart von Fremdkomponenten nur schwer zur Kristallisation zu bringen ist.

Dagegen liefert die Entmethylierung von **18** mit Bortribromid das Dihydroxycarbamoylflavon **2c** rein und in guter Ausbeute. Diese Methode zur Darstellung von **2c** ist also der Hydrolyse von Dihydroxycyanflavon **2b** mit konzentrierter Schwefelsäure trotz des hohen Preises von Bortribromid vorzuziehen.

Das UV-Spektrum von **2c** (vgl. Abb. 10) gleicht dem des Dimethyläthers **18** sehr. Zwei Maxima erscheinen bei 246 und 310 nm. Anstelle der Schulter bei 325-330 nm im Absorptionsspektrum von **18** zeigt das der Verbindung **2c** ein drittes Maximum bei 337 nm.

Im IR-Spektrum von **2c** (Abb. 21) liegt im Bereich von 3500-3000/cm eine breite Absorptionsbande. Eine Spitze bei 3420/cm läßt sich der O-H-Valenzschwingung der beiden orthoständigen Hydroxylgruppen zuordnen<sup>30)</sup>. Die schwächeren Banden bei 3330 und 3190/cm sind wahrscheinlich auf die N-H-Valenzschwingungen der Amidfunktion zurückzuführen<sup>27)</sup>. Die breiten Banden bei 1665-1655 und 1620-1600/cm umfassen die Amidbanden I und II, die C=O-Valenz-

---

30) K. NAKANISHI: Infrared Absorption Spectroscopy-Practical-, Holden-Day, Inc., San Fransisco and Nankodo Company Ltd., Tokyo, 164, S. 30

schwingung der Ringcarbonylgruppe, die C=C-Frequenz des Pyron-ringes und die Aromatenbande der Phenylkerne.

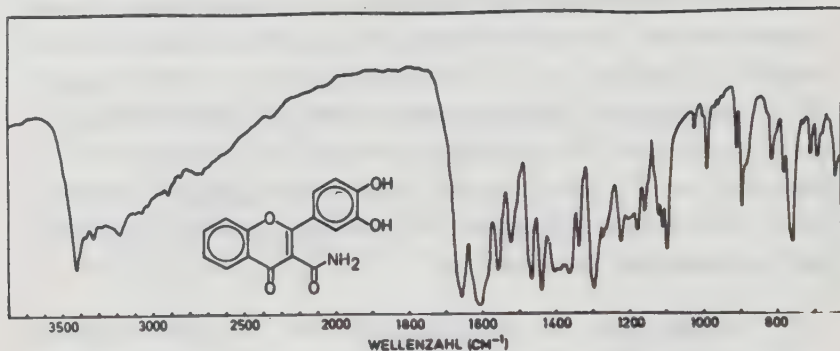


Abb. 21: IR-Spektrum von 3-Carbamoyl-3',4'-dihydroxy-flavon (**2c**)

Im NMR-Spektrum von **2c** (Abb. 22) geben die Amidprotonen genau wie beim Dimethyläther **18** eine kaum angedeutete Bande bei etwa 3,0-4,5 ppm. Die Signale der sieben aromatischen Protonen bilden ein Multiplett bei 6,3-7,75 ppm. Das Signal der Hydroxylprotonen bei 8,6-10,2 ppm ist ebenfalls sehr flach und breit.

Das Diacetylderivat von **2c** konnte nicht dargestellt werden. **2c** bildete weder mit siedendem Acetanhydrid in Gegenwart von Natriumacetat noch mit Acetanhydrid in Pyridin bzw. mit Acetanhydrid in Gegenwart von Pyridin bei Raumtemperatur eine einheitliche, kristallisierbare Verbindung.

Dagegen läßt sich das Carbamoylflavon **2c** mit Dimethylsulfat in Aceton in Gegenwart von Kaliumcarbonat wieder zum Dimethyläther **18** zurückmethylieren.

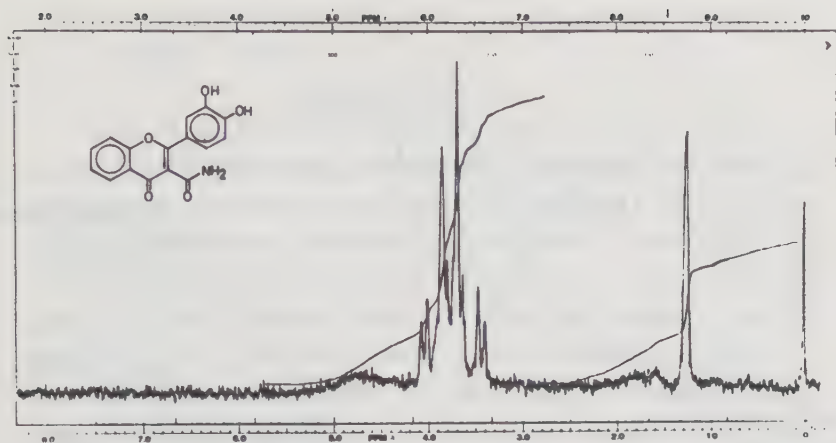
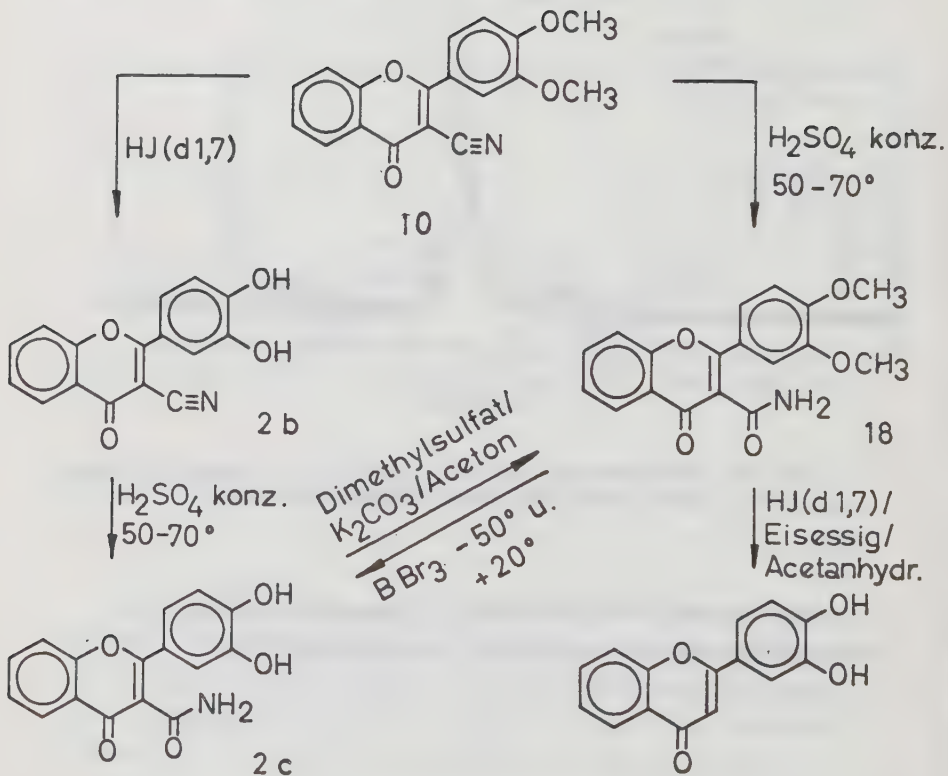


Abb. 22: NMR-Spektrum von 3-Carbamoyl-3',4'-dihydroxy-flavon (**2c**) (DMSO-d<sub>6</sub>; Registrierungsbereich 1000)

Das in Abb. 23 wiedergegebene Reaktionsschema gibt eine Übersicht zur Synthese von **2c** aus dem Cyanflavon **10**.

Abb. 23: Synthese von **2c** aus **10**

### 3.4. Versuche zur Darstellung von 3',4'-Dihydroxy-flavon-3-carbonsäure (2d)

Bei der vollständigen Hydrolyse der Cyanflavone sollten die entsprechenden Flavoncarbonsäuren entstehen. Wegen der Alkaliumbeständigkeit des Flavongrundgerüsts wurden daher Hydrolyseversuche mit verdünnter Schwefelsäure durchgeführt. Nach zwei-, vier- bzw. sechsstündigem Kochen von 3-Cyan-3',4'-dimethoxy-flavon **10** mit 10, 20 oder 30%iger Schwefelsäure wurden Gemische erhalten, die neben der Ausgangsverbindung das Carbamoylflavon **18** und 3',4'-Dimethoxy-flavon enthielten. Nach eintägiger Reaktion konnte nur noch 3',4'-Dimethoxy-flavon nachgewiesen werden. Unter analogen Bedingungen geht **18** schon innerhalb von 45 Minuten quantitativ in 3',4'-Dimethoxy-flavon über. Es scheint daher, daß entweder die Säureamidgruppe abgespalten oder die zunächst gebildete Carbonsäure unter den Reaktionsbedingungen decarboxyliert wird.

Eine andere Methode, Säureamide in die entsprechenden Carbonsäuren umzuwandeln, besteht in der Reaktion mit Natriumnitrit in konzentrierter Schwefelsäure<sup>31)</sup>. Die Amidgruppe wird dabei in der Kälte diazotiert und anschließend wird durch Erwärmen Stickstoff abgespalten.

Um eine thermische Decarboxylierung dabei möglichst zu verhindern, löste ich das Carbamoylflavon **18** unter vorsichtigem Erwärmen in konzentrierter Schwefelsäure, kühlte die Lösung auf 0° und setzte dann die berechnete Menge Natriumnitrit in wenig Wasser zu. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt, wobei Gasentwicklung erfolgte. In dem durch Verdünnen mit Wasser ausgefallten Niederschlag ließen sich dünn-schichtchromatographisch neben der Ausgangsverbindung 3',4'-

---

31) G. HEYL und V. MEYER, Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 2783 (1895)  
V. MEYER und W. MOLZ, Ber. dtsch. chem. Ges. 30, 1279 (1897)

Dimethoxy-flavon und mehrere andere Reaktionsprodukte nachweisen. Bei analogen Experimenten mit dem Carbamoylflavon **2c** enthielten die Reaktionsgemische entsprechend 3'.4'-Dihydroxy-flavon. In keinem Fall gelang es, die Produktgemische in die einzelnen Komponenten aufzutrennen. Ich vermute, daß auch hier die zunächst entstandenen Flavon-3-carbonsäuren rasch decarboxyliert werden.

Obwohl nicht auszuschließen ist, daß unter den nicht identifizierten Reaktionsprodukten auch die gewünschten Flavon-3-carbonsäuren waren, setzte ich diese Versuche nicht weiter fort. Sie erschienen wenig geeignet, 3'.4'-Dihydroxy-flavon-3-carbonsäure (**2d**) in den für die weiteren Untersuchungen benötigten Mengen herzustellen.

MICHLER<sup>32)</sup> beschrieb 1966 eine allgemeine Methode zur Darstellung von Flavon-3-carbonsäuren. Durch Alkylieren von Phenolen mit den p-Methoxybenzolsulfonsäureestern der Enolformen von Aroylmalonsäureestern werden  $\beta$ -Aryloxy- $\alpha$ -carboxy-zimtsäureestern gebildet. Die daraus durch Hydrolyse entstehenden Dicarbonsäuren gehen bei der Cyclisierung in die entsprechenden Flavon-3-carbonsäuren über.

Analog sollte 3'.4'-Dimethoxy-flavon-3-carbonsäure (**19**) nach folgendem Reaktionsschema (Abb. 24) dargestellt werden. Die Alkylierung des Phenols wird nach einer Vorschrift von CLAISEN<sup>33)</sup> in Aceton in Gegenwart von getrocknetem Kaliumcarbonat durchgeführt. MICHLER<sup>32)</sup> erhielt bei den Umsetzungen mit Resorcinmonomethyläther die entsprechenden  $\beta$ -Aryloxy- $\alpha$ -äthoxycarbonyl-zimtsäure-ester nur in geringen Ausbeuten. Hauptprodukte der Reaktion waren die Sulfonsäureester des Resorcinmonomethyläthers und rückgebildete Aroylmalonsäurediäthylester. Die Hauptreaktion war also eine Um-

---

32) G. MICHLER, Dissertation Universität Erlangen 1966

33) L. CLAISEN und O. EISLEB, Liebigs Ann.Chem. **401**, 29 (1913)

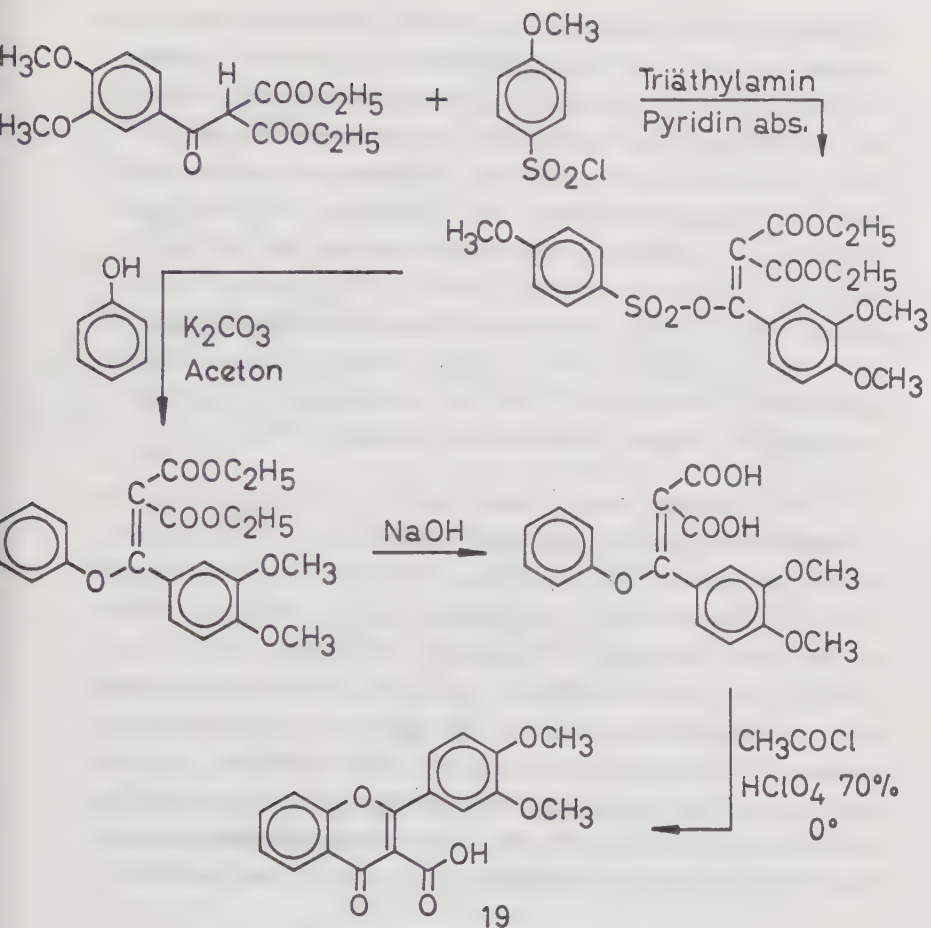


Abb. 24: Geplante Synthese von 3',4'-Dimethoxy-flavon-3-carbonsäure (19)

esterungsreaktion, während die gewünschte Alkylierung nur als Nebenreaktion ablief. Die Gemische wurden nicht getrennt, sondern mit Natronlauge in wäßrigem Äthanol hydrolysiert. Dabei erhielt MICHLER<sup>32)</sup> neben den gewünschten Dicarbonsäuren Benzoessäure bzw. Veratrumsäure, Resorcinmonomethyläther und als wasserlösliche Verbindungen Sulfonsäuren und Malonsäure. Die Dicarbonsäuren ließen sich durch Natriumbicarbonatlösungen von den anderen Substanzen abtrennen. Auf die vollständige Trennung von 3,4-Dimethoxy- $\beta$ -(3-methoxy-phenoxy)- $\alpha$ -carboxy-zimtsäure und Veratrumsäure wurde wegen der hohen Verluste verzichtet. Durch Ringschluß nach GOTTESMANN<sup>34)</sup> wurden die  $\beta$ -Aryloxy- $\alpha$ -carboxy-zimtsäuren zu Flavon-3-carbonsäuren cyclisiert.

Ich versuchte analog, Phenol mit dem p-Methoxybenzolsulfonsäureester des Veratroyl-malonsäurediäthylesters umzusetzen und erhielt ein Gemisch, das viel Phenol, Veratroyl-malonsäurediäthylester und mehrere andere Verbindungen enthielt. Das Gemisch wurde dann der Verseifung mit Natronlauge unterworfen. Beim Ausschütteln der organischen Phase mit Natriumbicarbonatlösung konnte ich nur Veratrumsäure isolieren. Die gewünschte 3,4-Dimethoxy- $\beta$ -phenoxy- $\alpha$ -carboxy-zimtsäure ließ sich nicht nachweisen. Ich vermute, daß die bei Resorcinmonomethyläther nur als Nebenreaktion erfolgende Alkylierung durch den p-Methoxybenzolsulfonsäureester des Veratroyl-malonsäurediäthylesters bei Phenol ganz ausbleibt.

Da ich auf dem vorstehend beschriebenen Wege nicht zur Carbonsäure **2d** gelangte, plante ich deren Synthes nach folgendem Reaktionsscheme (Abb. 25):

---

34) E. GOTTESMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 1168 (1933)

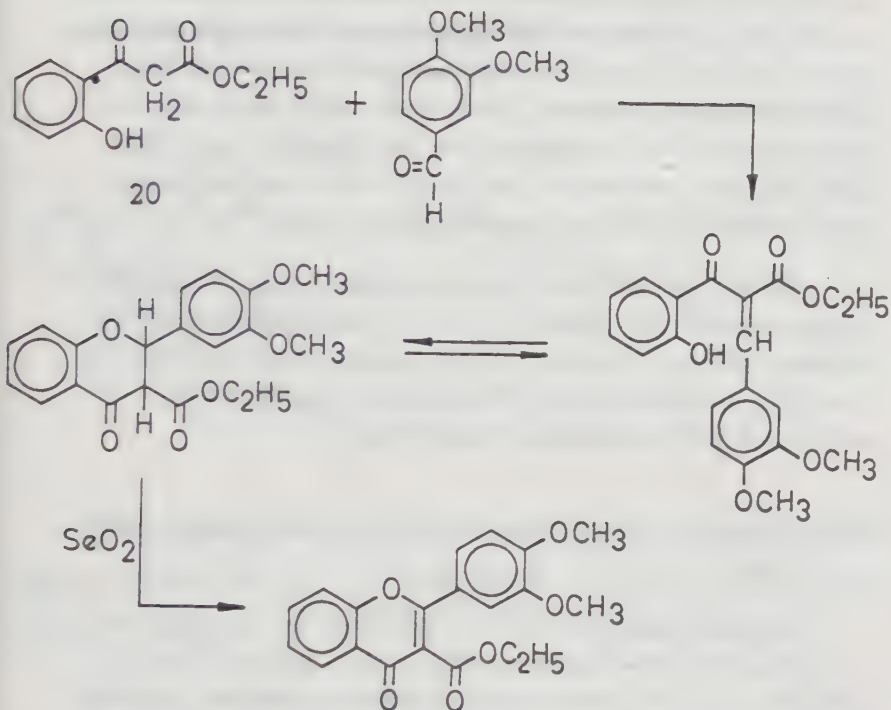


Abb. 25: Geplante Synthese von 3',4'-Dimethoxy-flavon-3-carbonsäureäthylester

o-Hydroxy-benzoyl-essigsäureäthylester (20) ist meines Wissens bisher in der Literatur nicht beschrieben worden. Es wurde daher versucht, diese Verbindung durch CLAISEN-Kondensation<sup>35)</sup> von Salicylsäuremethylester und Essigsäureäthylester mittels Natriummethyllat darzustellen. Als Kondensationsprodukt konnte ich nur Acet-

35) Organikum VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin 1967, 6. Auflage, S. 452

essigsäureäthylester feststellen. Das Ausbleiben der Reaktion läßt sich durch den Einfluß der Hydroxylgruppe im Salicylsäureester erklären, die einen Angriff des Essigesteranions auf die Methoxycarbonylgruppe erschwert. Durch diesen ortho-Effekt wird auch die Veresterung der Salicylsäure bzw. die Hydrolyse ihrer Ester erschwert. Der Mechanismus der CLAISEN-Kondensation ist aber dem Mechanismus der Esterverseifung sehr ähnlich<sup>36)</sup>.

Da auch der käufliche Benzoylessigsäureäthylester nicht mit Veratrumaldehyd in siedendem Pyridin in Gegenwart von Piperidin reagiert, gab ich auch diesen Syntheseweg auf. Damit blieben alle Versuche, 3'.4'-Dimethoxy- (19) bzw. 3'.4'-Dihydroxy-flavon-3-carbonsäure (2d) darzustellen, ohne Erfolg.

### 3.5. Versuche zur Darstellung von 3-Nitro-3'.4'-dihydroxy-flavon (2a)

Zunächst versuchte ich, die Verbindung 2a auf dem in Abb. 26 gezeigten Syntheseweg darzustellen. Jedoch ließ sich das 3-Brom-flavanon (21) nicht mit Natriumnitrit in absolutem Dimethylformamid in Gegenwart von Harnstoff bei Raumtemperatur bzw. bei 70-80° zur Reaktion bringen.

Darauf wollte ich das Nitroflavanon (22) analog der Methode von SAMOKHVALOV et al.<sup>37)</sup> synthetisieren. Die russischen Autoren kondensierten o-Benzoyloxy-β-nitro-acetophenon mit Benzaldehyd in Gegenwart von ε-Amino-capronsäure bzw. anderen Aminosäuren mit endständigen Aminogruppen als Katalysatoren. Das dabei entstehende Chalkon gibt beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure in Eis-

---

36) E. S. GOULD: Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie, Verlag Chemie Weinheim 1962, S. 383 und 397

37) G. J. SAMOKHVALOV, M. K. SHAKHOVA, M. J. BUDAGYANTS, A. YA. VEINBERG, L. V. LUK'YANOVA und N. A. PREOBRAZHEN-SKII, Zhurnal Obschei Khimii 31 (Nr. 4), 1147

essig 3-Nitro-flavanon. Das Reaktionsschema in Abb. 27 zeigt den entsprechenden Syntheseweg für das Nitroflavanon 22.

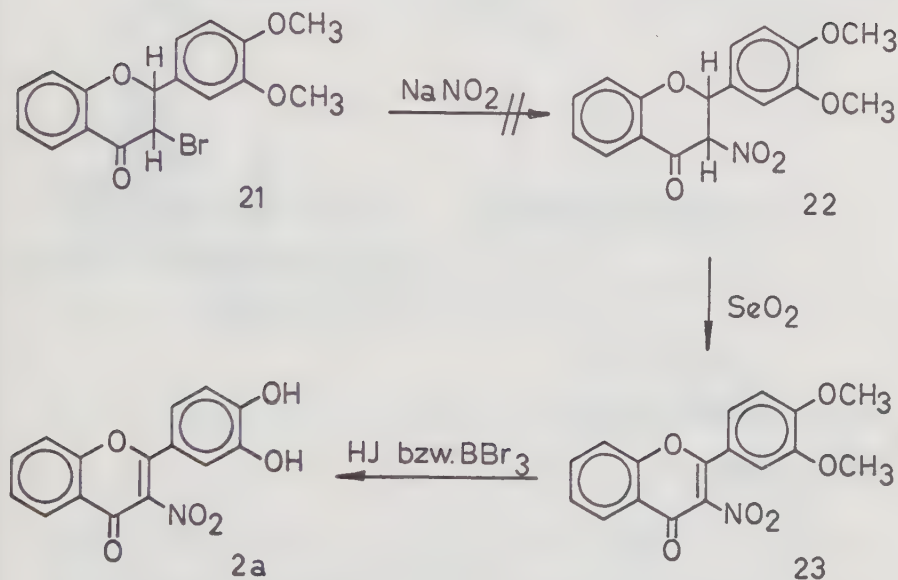


Abb. 26: Geplante Synthese von 2a aus 3-Brom-3',4'-dimethoxyflavanon (21)

Überraschenderweise ließ sich o-Benzyl oxy- $\beta$ -nitro-acetophenon nicht mit Veratrumaldehyd in siedendem, trockenem Benzol in Gegenwart von  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure,  $\beta$ -Alanin bzw. Piperidin oder Triäthylamin kondensieren. Dies ist umso schwerer zu verstehen, als es dem gleichen russischen Team kürzlich gelungen ist, unter analogen Bedingungen auch Salicylaldehydbenzyläther umzusetzen<sup>38)</sup>.

38) M.I. BUDAGYANTS, M.K. SHAKHOVA und G.I. SAMOKHVALOV, Zhurnal Organicheskoi Khimii 5 (Nr. 10), 1857 (1969)

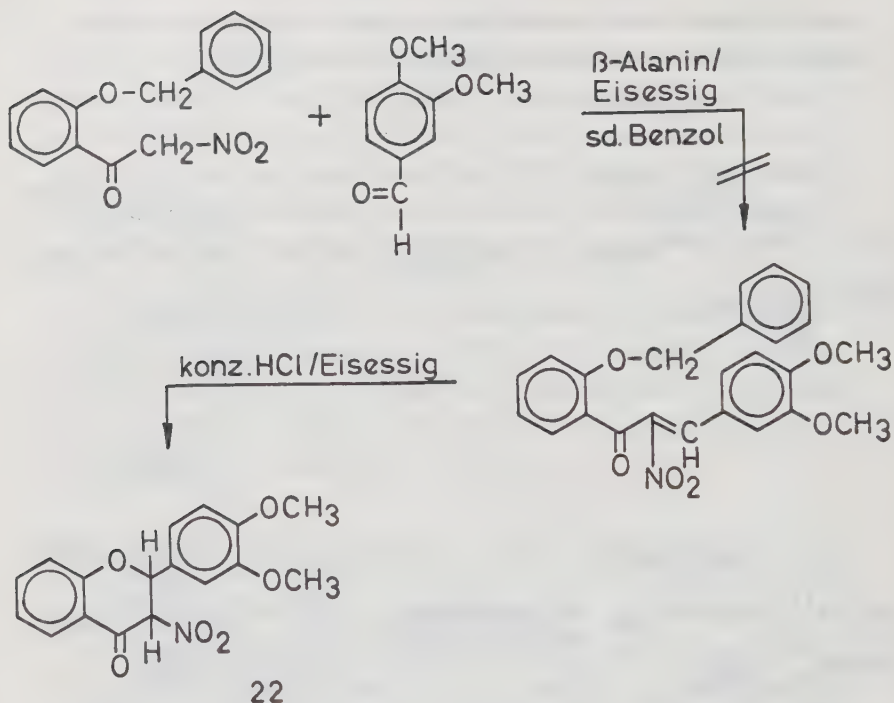


Abb. 27: Geplante Synthese von **22** aus  $\text{o-Benzyloxy-}\beta\text{-nitro-acetophenon}$

Beim Nacharbeiten der Vorschriften von SAMOKHVALOV et al.<sup>37)</sup> fand ich deren Angaben bestätigt.  $\text{o-Benzyloxy-}\beta\text{-nitro-acetophenon}$  reagiert mit Benzaldehyd glatt zum farblosen  $\text{o-Benzyloxy-phenyl-}\beta\text{-nitro-styrylketon}$ , das mit Salzsäure in siedendem Eisessig in guter Ausbeute das gelbe 3-Nitro-flavanon bildet. Die von den russischen Autoren<sup>37)</sup> angegebenen UV- und IR-Daten stimmen mit der angenommenen Struktur überein. Das in Abb. 28 wiedergegebene NMR-Spektrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ) bestätigt ebenfalls diese Struktur. Die vicinalen Protonen des Dihydro- $\gamma$ -pyronringes geben vier

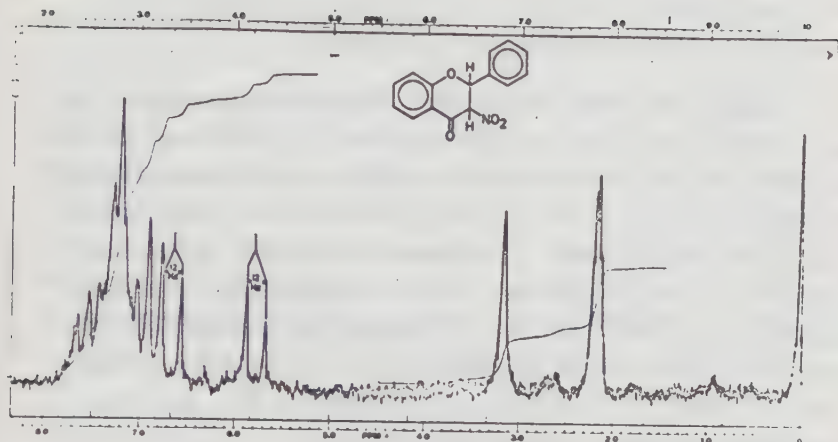


Abb. 28: NMR-Spektrum von 3-Nitro-flavanon (22) (DMSO-d<sub>6</sub>; Registrierbereich um 20 Hz verschoben)

Signale, die als Dubletts in einem AB-System bei 6,13 bzw. 6,97 ppm angeordnet sind. Die Kopplungskonstante beträgt 12 Hz. Das Signal bei höchstem Feld (426 Hz) ist von den Signalen der aromatischen Protonen überlagert. Die Signale der neun aromatischen Protonen bilden ein Multiplett zwischen 7,1 und 8,0 ppm. 3-Nitro-flavanon **21** wurde auch von MICHALSKA<sup>39)</sup> aus dem entsprechenden Isonitroso-flavanon dargestellt.

Bei den weiteren Versuchen, das Nitroflavan **2a** darzustellen, folgte ich der Methode von HUEBNER und LINK<sup>40)</sup>, die bei der versuchten Acetylierung von o-Hydroxy-β-nitro-acetophenon (**24**) mit Acetanhydrid und Pyridin eine gelbe Verbindung (**25**) mit dem Schmelzpunkt 181-182° erhielten. Die amerikanischen Autoren<sup>40)</sup>

39) M. MICHALSKA, Chem. and Ind. 1966, 628

40) CH. F. HUEBNER und K. P. LINK, J. Amer. Chem. Soc. 67, 99 (1945)

ordneten dieser Verbindung die Struktur 2-Methyl-3-nitro-chromon zu, ohne allerdings über eine weitere Untersuchung dieser Substanz bzw. einen Strukturbeweis zu berichten.

Ersetzt man Acetanhydrid durch Veratrumsäureanhydrid, so sollte analog 3-Nitro-3',4'-dimethoxy-flavon (23) entstehen. Bei der Reaktion von 24 mit Veratrumsäureanhydrid in trockenem Pyridin bei Raumtemperatur wurde in geringer Ausbeute eine gelbe Verbindung (26) gebildet, deren C, H, N-Werte mit den für die Summenformel  $C_{17}H_{13}NO_6$  berechneten Werten übereinstimmen. Das NMR-Spektrum ( $CF_3COOD$ ; vgl. Abb. 29) enthält ein Singulett bei 3,73 ppm als Signal der sechs Methoxyprotonen und Signalgruppen zwischen 6,73 und 7,77 ppm für sieben aromatische Protonen. Das Kernresonanzspektrum spricht also nicht gegen die Struktur eines Nitroflavons für 26.

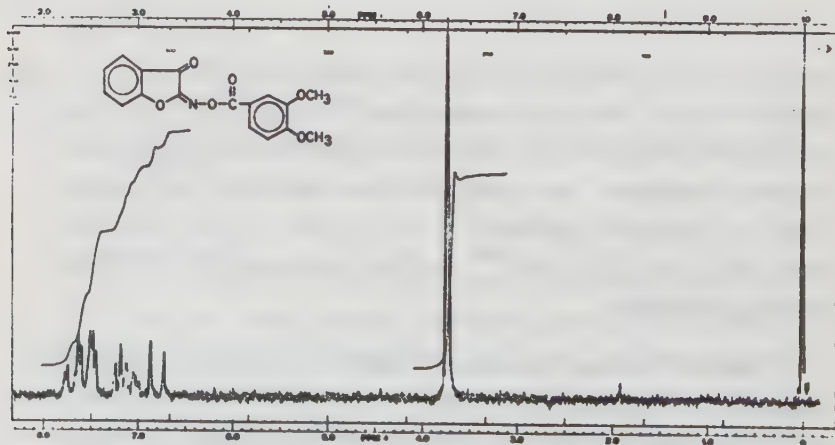


Abb. 29: NMR-Spektrum von 26 ( $CF_3COOD$ )

Im IR-Spektrum von **26** (vgl. Abb. 30) fallen die starken Absorptionen bei 1755 und 1730/cm auf, die mit einer Flavonstruktur dieser Verbindung nicht in Einklang zu bringen sind. Diese beiden Banden lassen sich einer Ester- und einer Fünfringcarbonylgruppe zuordnen<sup>41)</sup>. Die bei 1560 und 1350/cm zu erwartenden Banden der Nitrogruppe sind im IR Spektrum von **26** nicht vorhanden. Zum Vergleich wurden die IR-Spektren von **24** bzw. 3-Nitro-flavon (vgl. Abb. 31 und 32) aufgenommen. Die Carbonylfrequenzen beider Verbindungen erscheinen erwartungsgemäß bei 1660/cm. Die Banden der Nitrogruppe liegen für das Hydroxynitroacetophenon **24** bei 1565 und 1345/cm bzw. für das 3-Nitro-flavon bei 1530 und 1370/cm.

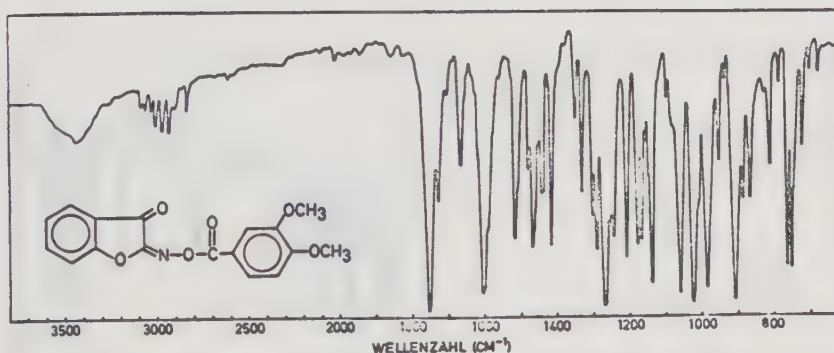


Abb. 30: IR-Spektrum von **26** (KBr)

41) K. NAKANISHI: Infrared Absorption Spectroscopy-Practical-, Holden-Day, Inc., San Francisco and Nankodo Co. Ltd., Tokyo, S. 44 und 45

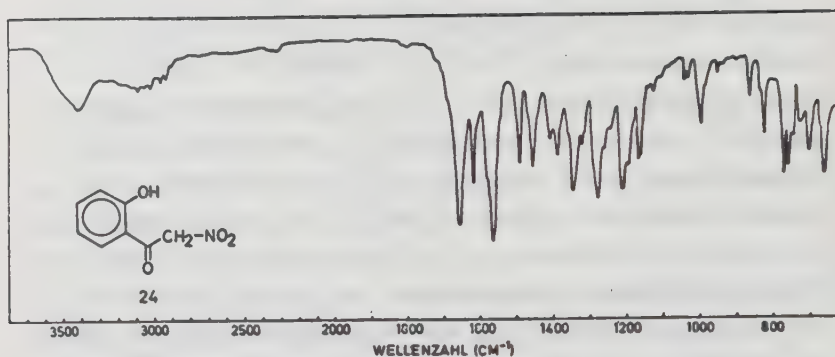


Abb. 31: IR-Spektrum von o-Hydroxy-β-nitro-acetophenon (24) (KBr)

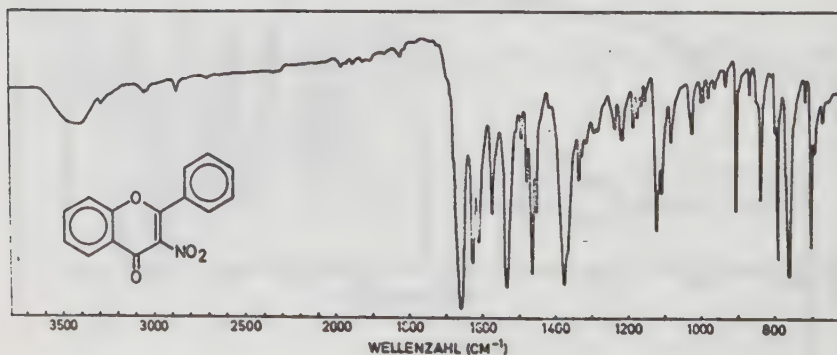


Abb. 32: IR-Spektrum von 3-Nitro-flavon (KBr)

3-Nitro-flavon wurde nach MICHALSKA<sup>39)</sup> aus 3-Nitro-flavanon und Brom in siedendem Pyridin erhalten. Die Bande bei 1665/cm im IR-

Spektrum von 26 lässt sich der C=N-Schwingung einer Oximgruppierung zuordnen<sup>42)</sup>.

Das UV-Spektrum von 26 (vgl. Abb. 33) mit nur einem Maxi-

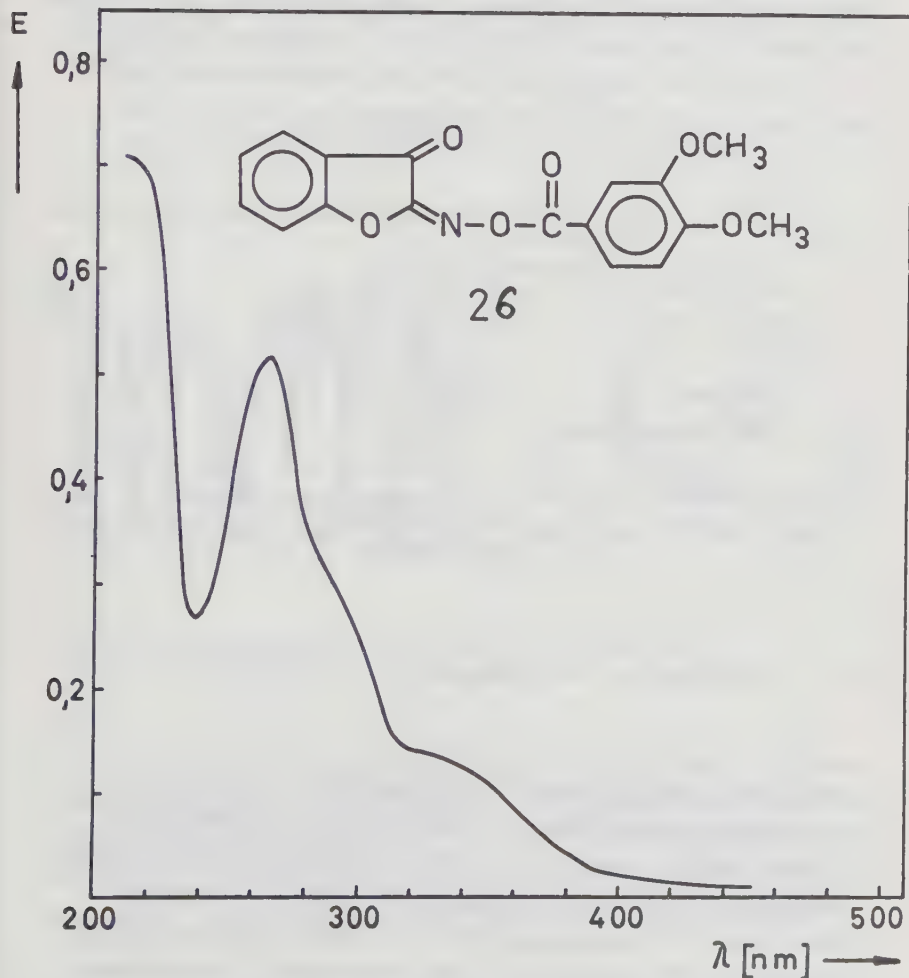


Abb. 33: UV-Spektrum von 26 in Methanol

42) K. NAKANISHI: Infrared Absorption Spectroscopy-Practical, Holden-Day, Inc., San Francisco and Nankodo Co. Ltd., Tokyo, S. 50

mum bei 265 nm, einer Schulter bei 285-295 nm und einer schwachen Vorbande im Bereich von 320-330 nm spricht ebenfalls gegen eine Flavonstruktur dieser Verbindung. Da mir eine Strukturzuordnung der Verbindung **26** unter Berücksichtigung der Summenformel und aller Spektraldaten zunächst nicht gelang, untersuchte ich die von HUEBNER und LINK<sup>40)</sup> als 2-Methyl-3-nitro-chromon beschriebene Verbindung **25**. Das von mir erhaltene gelbe Produkt schmilzt bei 181-182° (Lit.: Schmp. 181-182°)<sup>40)</sup>. Das IR-Spektrum von **25** (Abb. 54)

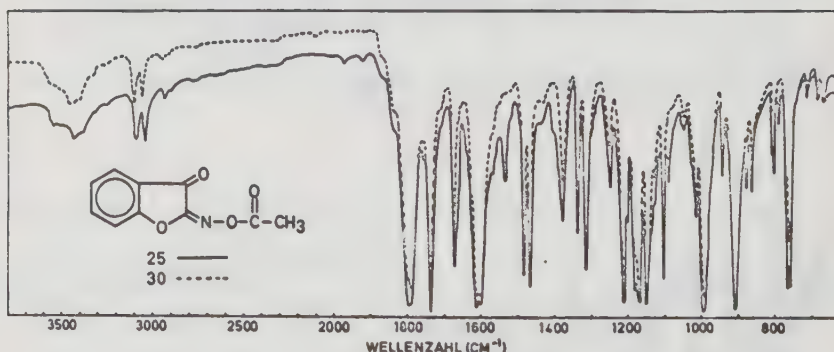


Abb. 34: IR-Spektrum von Verbindung **25** und **30** (KBr)

zeigt, daß es sich bei dieser Verbindung nicht um 2-Methyl-3-nitro-chromon handeln kann. Die Carbonylbanden bei 1800 und 1735/cm sprechen ebenso wie bei der Verbindung **26** für ein Fünfringketonsystem und eine Estergruppe. Die Bande bei 1670/cm läßt sich der C=N-Schwingung einer Oximgruppe zuordnen. Wie im Spektrum von **26** fehlen auch bei der Verbindung **25** im IR-Spektrum die Banden der Nitrogruppe bei 1560 und 1350/cm.

Im NMR-Spektrum von **25** (Abb. 35) erscheint ein Singulett bei 2,3 ppm. Diese chemische Verschiebung entspricht den Protonen einer Acetoxygruppe, während die chemische Verschiebung einer  $\text{CH}_3\text{-C-}$ -Gruppierung 0,9 ppm betragen müßte<sup>43)</sup>. Die vier aromatischen Protonen der Verbindung treten bei 7,2-8,1 ppm in Resonanz. Auch das NMR-Spektrum von **25** spricht also gegen die Nitromethylchromonstruktur.

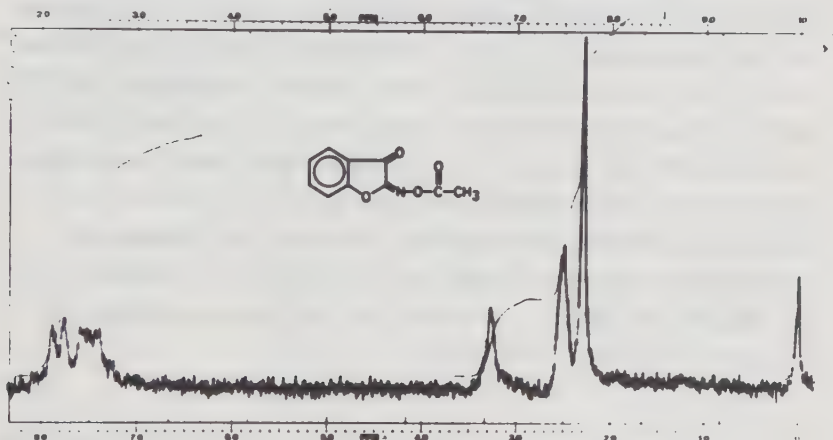


Abb. 35: NMR-Spektrum von **25** bzw. **30** (DMSO- $d_6$ )

Eine weitere Klärung dieser Strukturprobleme sollte die Umsetzung des Hydroxynitroacetophenons **24** mit Benzoesäureanhydrid bringen. Falls bei der Reaktion von **24** mit Carbonsäureanhydriden in Pyridin ein Ringschluß zum Chromonsystem erfolgt, wie HUEBNER und LINK<sup>40)</sup> annahmen, dann müßte das mit Benzoesäureanhydrid

43) D. H. WILLIAMS und J. FLEMING: Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag-Stuttgart, S. 128

gebildete Produkt mit dem nach MICHALSKA<sup>39)</sup> dargestellten 3-Nitro-flavon identisch sein. Läßt man Benzoesäureamhydrid auf **24** in Pyridin einwirken, so färbt sich die Lösung rasch schwarzbraun; die Kristallisation eines Reaktionsproduktes erfolgte aber auch nach mehrtägigem Stehen im Kühlschrank nicht. Gießt man das Reaktionsgemisch nach sechsständigem Stehen bei Raumtemperatur auf eine Eis-Salzsäuremischung, dann erhält man einen Niederschlag, der aus Äthanol in Form gelblicher Nadeln kristallisiert. Die C,H,N-Werte dieser Verbindung (**27**) stimmen mit den für die Summenformel  $C_{15}H_9NO_4$  berechneten überein. Die Substanz schmilzt bei 195-197°. 3-Nitro-flavon hat den Schmelzpunkt 141-142°<sup>39)</sup>. Auch die IR-Spektren (Abb. 32 und 36) und die UV-Spektren (Abb. 37 und 38) von **27** und 3-Nitro-flavon zeigen eindeutig, daß die beiden Verbindungen nicht identisch sind. Während die UV-Maxima von 3-Nitro-flavon bei 254 und 290 nm im Einklang mit der Flavonstruktur sind, weicht das Spektrum von **27** stark ab. Die Hauptmaxima liegen bei 234 und 264 nm und ein weiteres, schwaches Maximum bei 344 nm.

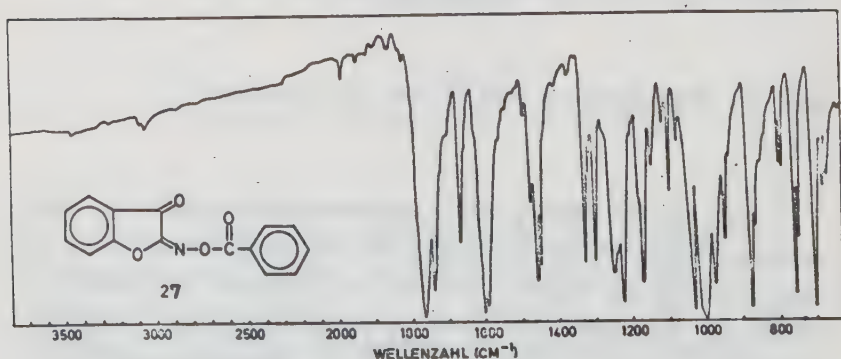


Abb. 36: IR-Spektrum von **27** (KBr)

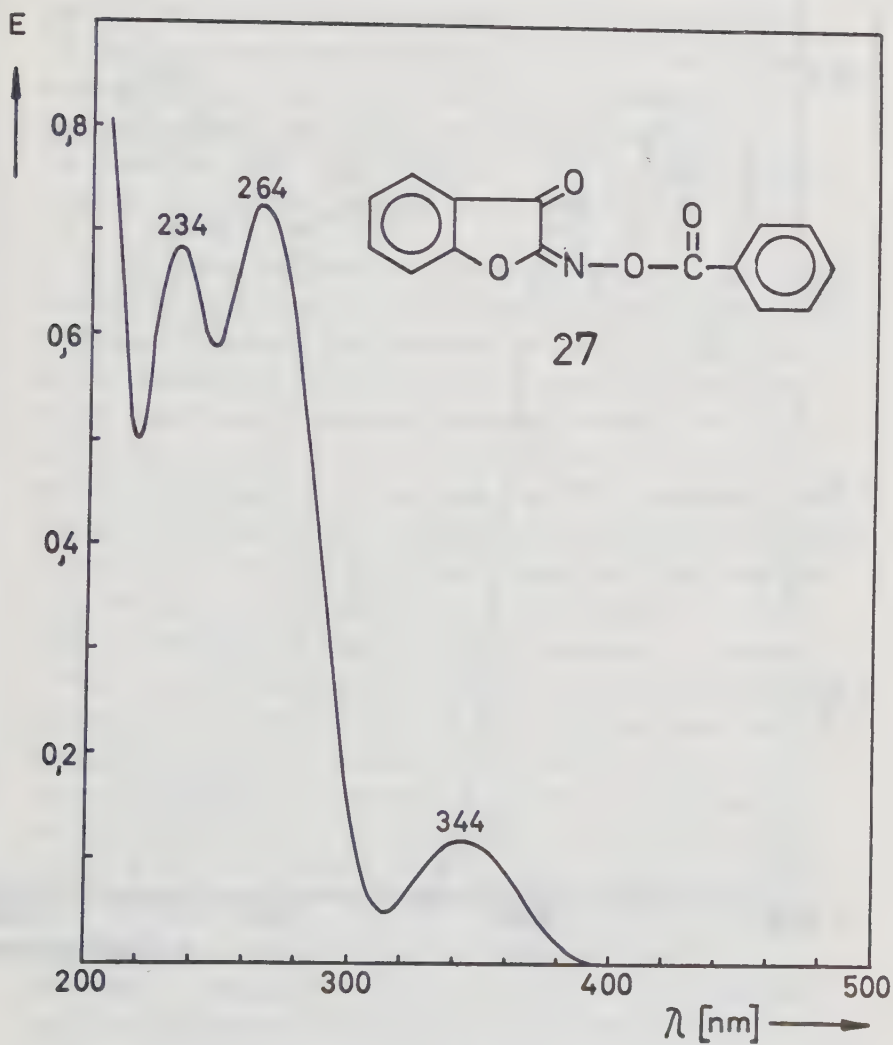


Abb. 37: UV-Spektrum von 27

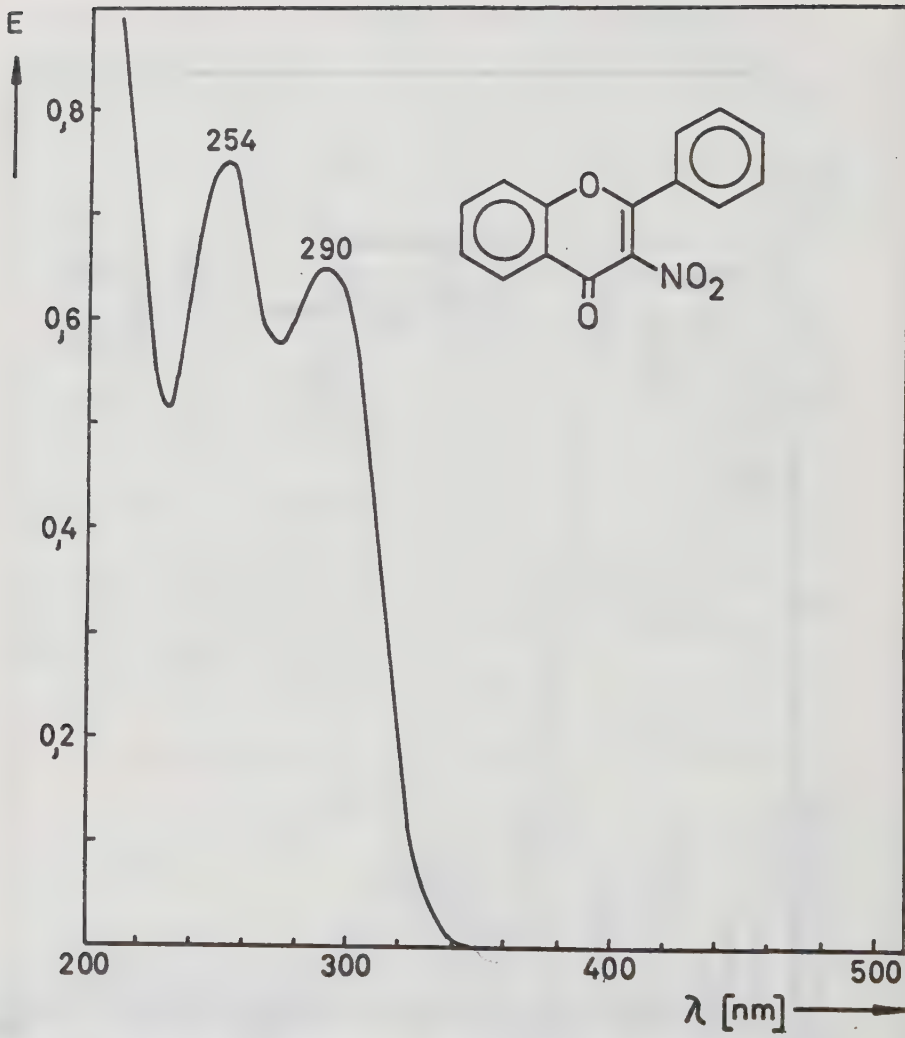


Abb. 38: UV-Spektrum von 3-Nitro-flavon (Methanol)

Das IR-Spektrum von **27** weist im Bereich von 1600-1800/cm starke Ähnlichkeit mit den IR-Spektren der Verbindungen **25** und **26** auf. Die beiden Carbonylabsorptionen bei 1765 und 1740/cm entsprechen einer Acyloxygruppe und einer Fünfringketonstruktur. Die Bande zwischen 1665 und 1670/cm läßt sich als Frequenz der C=N-Schwingung einer Oximgruppe deuten. Die Absorptionen der Nitrogruppe bei 1560 bzw. 1350/cm fehlen im IR-Spektrum von **27**.

Die Darstellung eines den Verbindungen **25**, **26** und **27** analogen Produktes aus **24** und 3,4-Dibenzyl-oxo-benzoesäure-anhydrid (**28**) nach der Methode von HEUBNER und LINK<sup>40)</sup> gelang nicht. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches mittels Eis und Salzsäure wurden dunkelbraune, schmierige Substanzen erhalten, aus denen nur 3,4-Dibenzyl-oxo-benzoesäure isoliert werden konnte. Löst man dagegen das Acetophenon **24** mit dem Anhydrid **28** in trockenem Benzol und setzt der Lösung etwas gereinigtes und getrocknetes Triäthylamin zu, so wird das Gemisch bei Raumtemperatur fest. Man kocht dann zwölf Stunden lang unter Rückfluß. Das nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Gemisch wird durch Ausziehen mit siedendem Äthanol von 3,4-Dibenzyl-oxo-benzoesäure befreit. Die zurückbleibende gelbe Substanz (**29**) schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Eisessig bei 171-172°. Die gefundenen C,H,N-Werte und das Molekulargewicht ergeben die Summenformel  $C_{29}H_{21}NO_6$ . Im NMR-Spektrum von **29** (DMSO-d<sub>6</sub>) treten die Methylenprotonen der Benzyl-oxo-gruppen bei 5,25 ppm in Resonanz. Die Signale der siebzehn aromatischen Protonen liegen in einem Multipllett zwischen 7,1 und 8,0 ppm. Aufgrund dieser Daten läßt sich die Verbindung **29** noch als 3',4'-Dibenzyl-oxo-3-nitro-flavon betrachten. Das UV-Spektrum (Methanol) mit einem Hauptmaximum bei 263 nm, einer Schulter bei 290-295 nm und einer schwachen Vorbande bei 330-340 nm gleicht sehr dem Absorptionsspektrum der analogen Verbindung **26**. Die gleiche Ähnlichkeit ist auch bei den IR-Spektren von **26** und **29** zu sehen. Die beiden Carbonylfrequenzen bei 1750 und 1730/cm im IR-Spektrum von

29 sprechen für eine Acyloxygruppe und eine Fünfringcarbonylstruktur. Bei 1665/cm erscheint eine schwache Bande, die sich der C=N-Schwingung einer Oximgruppe zuordnen läßt. Nitrobanden bei 1560 und 1350/cm fehlen auch im IR-Spektrum von 29. Damit läßt sich auch für diese Verbindung eine 3-Nitroflavonstruktur ausschließen.

Die Verbindungen 25, 26, 27 und 29 scheinen nach den IR-Spektren Derivate des gleichen Grundkörpers zu sein. Die Interpretation der analytischen Daten führte zu der in Abb. 39 wiedergegebenen Strukturformel:

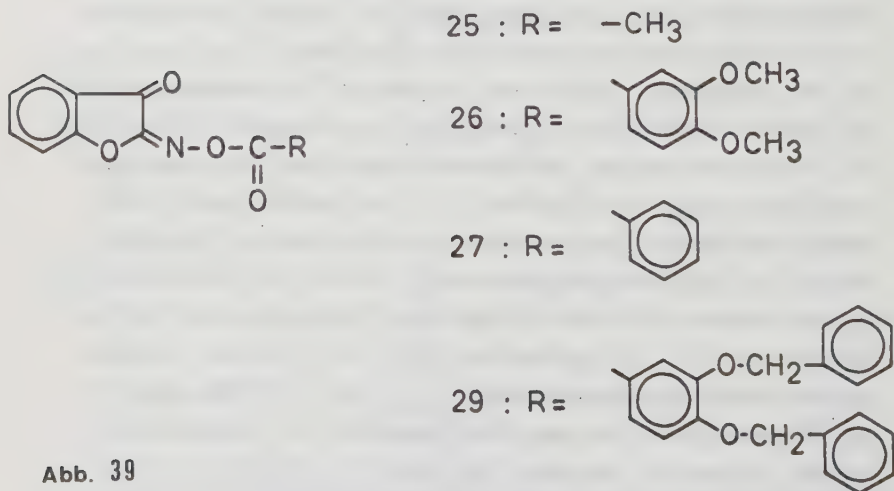


Abb. 39

25 wäre also identisch mit 2-Acetoxyimino-3-oxo-2,3-dihydrobenzo-[b]-furan (30). Diese Verbindung wurde bereits 1909 von STOERMER<sup>44)</sup> aus aci-2-Nitro-cumaranon durch Reaktion mit Essigsäure erhalten. Die Bildung des Oximidocumaranonderivates 30

44) R. STOERMER, Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 200 (1909)

wird durch die reduzierende Wirkung abgespaltener salpetriger Säure erklärt<sup>44)</sup>.

Die Struktur der Verbindung **30** wurde durch Abbaureaktionen gesichert. Kocht man **30** zwei Minuten lang mit verdünnter Salzsäure, so erhält man ein dickes gelbes Öl, das nach Verreibung mit dem Glasstab oder besser durch Verreiben unter Ligroin fest wird. Aus Benzol kristallisiert das Produkt in Form gelber Nadeln, die bei ca. 39° schmelzen. Es handelt sich um o-Hydroxy-benzoyl-ameisensäure<sup>44)</sup>. In Alkalien löst sich **30** mit gelber Farbe. Beim Erwärmen wird die Lösung rasch entfärbt und nach Ansäuern fällt Salicylsäure mit dem Schmelzpunkt 155° aus<sup>44)</sup>. Löst man **30** in verdünntem Äthanol und behandelt in der Kälte mit der genau berechneten Menge durch Natriumcarbonat aus dem Hydrochlorid freigemachten Hydroxylamins (2 Val), so scheidet sich nach kurzer Zeit eine farblose Kristallmasse aus. Es entsteht 2,3-Dihydro-2,3-dioxo-benzo-[b]-furan-dioxim, das nach Umkristallisieren aus siedendem Wasser bei 203-205° schmilzt<sup>44)</sup>.

Alle genannten Abbaureaktionen gibt auch die von HUEBNER und LINK<sup>40)</sup> als 2-Methyl-3-nitro-chromon angesehene Verbindung **25**. Behandelt man **26**, **27** bzw. **29** in der genannten Weise mit verdünnter bzw. konzentrierter Salzsäure, so entstehen neben o-Hydroxy-benzoyl-ameisensäure Veratrumsäure, Benzoessäure bzw. 3,4-Dihydroxy-benzoe-säure, wie ich dünnschichtchromatographisch nachweisen konnte. Mit Natronlauge geben **26**, **27** bzw. **29** jeweils Salicylsäure im Gemisch mit Veratrumsäure, Benzoessäure bzw. 3,4-Dibenzoyloxy-benzoessäure. Die Bildung dieser Abbauprodukte konnte ebenfalls dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden.

Ein endgültiger Strukturbeweis für die nach der Methode von HUEBNER und LINK<sup>40)</sup> erhaltene Verbindung **25** müßte durch die

Synthese von **30** erbracht werden. Bei einer Identität dieser beiden Verbindungen müßten die Schmelzpunkte gleich sein, der Mischschmelzpunkt dürfte keine Depression zeigen und die IR-Spektren müßten völlig identisch sein. Die Synthese von **30** wurde nach dem in Abb. 40 wiedergegebenen Reaktionsschema durchgeführt.

Nach einer von CAJAR<sup>45)</sup> modifizierten Vorschrift von RÖSSING<sup>46)</sup> wird Salicylaldehyd mit Monochloressigsäure und zwei Val NaOH zu o-Formyl-phenoxy-essigsäure umgesetzt, die mit fünf Teilen siedendem Acetanhydrid in Gegenwart von vier bis fünf Teilen wasserfreiem Natriumacetat Benzo-[b]-furan liefert. Da die Ausbeuten bei diesen Reaktionen gering sind, wurde die Synthese von Benzo-[b]-furan auch nach BABLICH und KOSTANECKI<sup>47)</sup> bzw. KOSTANECKI und TAMBOR<sup>48)</sup> durchgeführt. Man kondensiert zunächst Salicylaldehyd und Acetophenon im alkalischen Milieu zu 2-Hydroxy-benzal-acetophenon, das durch Reaktion mit Acetanhydrid in Gegenwart von wasserfreiem Natriumacetat zu 2-Acetoxy-benzal-acetophenon acetyliert wird. 2-Acetoxy-benzal-acetophenon gibt mit Brom in Tetrachlorkohlenstoff 2-Acetoxy-benzal-acetophenon-dibromid. Daraus entsteht mit konzentrierter Kalilauge in Äthanol bei Raumtemperatur 2-Benzoyl-cumaron (2-Benzoyl-benzo-[b]-furan). 2-Benzoyl-benzo-[b]-furan wird durch langsames Eindampfen mit zehn Teilen 30%iger Kalilauge zu Benzo-[b]-furan und Benzoessäure gespalten.

Aus Benzo-[b]-furan stellt man nach einer durch STOERMER und KAHLERT<sup>49)</sup> modifizierten Vorschrift von KRAEMER und SPILKER<sup>50)</sup> Cumarondibromid dar, das bei der trockenen Destillation

---

45) H. CAJAR, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 2809 (1898)

46) A. RÖSSING, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 2990 (1884)

47) H. BABLICH und ST. v. KOSTANECKI, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 233 (1896)

48) ST. v. KOSTANECKI und J. TAMBOR, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 237 (1896)

49) R. STOERMER und B. KAHLERT, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 1640 (1902)

50) G. KRAEMER und A. SPILKER, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 78 (1890)

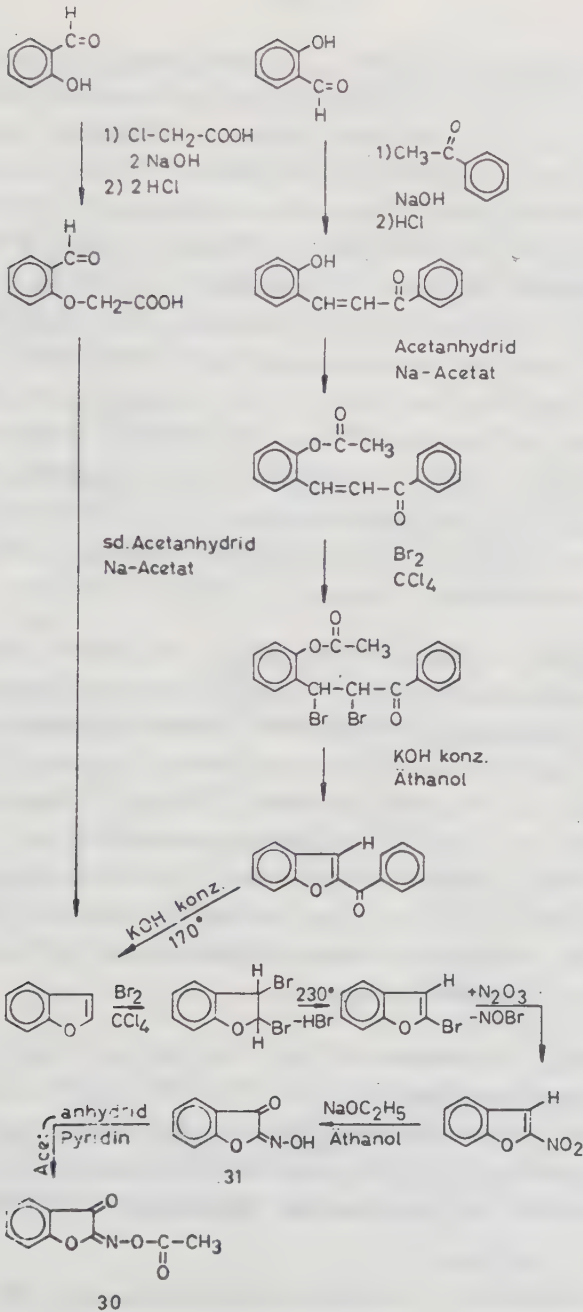


Abb. 40: Synthese von 2-Acetoxy-imino-3-oxo-2,3-dihydro-benzo-[b]-furan (30)

nach STOERMER und KAHLERT<sup>49)</sup> 2-Brom-benzo-[b]-furan liefert. Bei der Nitrierung mit  $N_2O_3$  wird daraus 2-Nitro-benzo-[b]-furan gebildet, das mit Natriumäthylat in Äthanol in 2,3-Dihydro-2-oximino-3-oxo-benzo-[b]-furan (**31**) umgewandelt wird. Dieses Monoxim **31** wird nach HALBERKANN<sup>51)</sup> mit konzentrierten Natriumäthylatlösungen in das Natriumsalz übergeführt und dieses in wäßriger Lösung mit Acetanhydrid acetyliert. Da die genauen Versuchsbedingungen mir nicht bekannt waren, setzte ich das Monoxim mit Acetanhydrid in trockenem Pyridin bei Raumtemperatur zum Oximacetat **30** um. Die Substanz kristallisiert aus Äthanol in Form gelber Nadeln und schmilzt wie die Verbindung **25** bei  $181-182^\circ$  unter Zersetzung und Gasentwicklung. Der Mischschmelzpunkt beider Substanzen beträgt ebenfalls  $181-182^\circ$ . Die IR-Spektren von **3** und **25** in KBr sind identisch (vgl. Abb. 34). **25** ist also nicht 2-Methyl-3-nitro-chromon, sondern 2,3-Dihydro-2-acetoxymino-3-oxo-benzo-[b]-furan.

Aufgrund der ähnlichen IR-Spektren, der analogen Darstellung und Abbaureaktionen sind **26**, **27** bzw. **29** nicht als 3-Nitro-flavon-derivate, sondern als 2-(3,4-Dimethoxy-benzoyl-oxy-imino)-, 2-Benzoyloxy-imino- bzw. 2-(3,4-Dibenzoyloxy-benzoyl-oxy-imino)-3-oxo-2,3-dihydro-benzo-[b]-furan anzusehen. **26** und **27** konnten analog **30** auch aus dem Oxim **31** und Benzoessäureanhydrid bzw. Veratrumsäureanhydrid in Pyridin erhalten werden. Die so entstehenden Verbindungen geben mit den nach der Methode von HUEBNER und LINK<sup>40)</sup> dargestellten Proben keine Schmelzpunktsdepression und sind dünn-schichtchromatographisch identisch.

Auch die Massenspektren (vgl. Abb. 40a, b, c und d) sprechen für die Oximesterstrukturen von **25**, **26**, **27** und **29**. Im Spektrum von **25** läßt sich der Abbauweg gut verfolgen. Zunächst wird die Estergruppierung in einer MC LAFFERTY-Umlagerung zu Keten und dem Bruchstück  $m/e$  163 gespalten. Dieser Zerfall wird durch das

---

51) J. HALBERKANN, Dissertation Universität Rostock 1908, S. 52

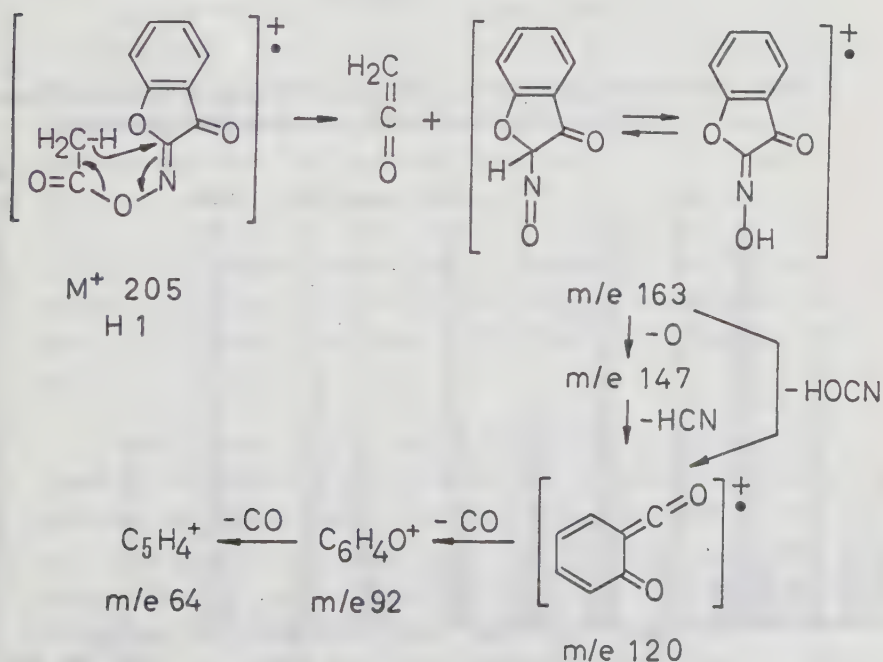
Auftreten des metastabilen Peaks bei  $m/e$  129,5 bewiesen:

$$m^* = \frac{(m_2)^2}{m_1} = \frac{163^2}{205} = 129,6$$

Das Fragment  $m/e$  163 zerfällt weiter unter Abspaltung von O und HCN in die Ionen  $m/e$  147 und  $m/e$  120. Für den ebenfalls erfolgenden direkten Übergang von  $m/e$  163 nach  $m/e$  120 spricht der metastabile Peak bei  $m/e$  88,5:

$$m^* = \frac{120^2}{163} = 88,3$$

Das Ion  $m/e$  120 geht unter zweimaliger Abspaltung von CO in die Bruchstücke  $m/e$  92 und  $m/e$  64 über. Für das Oximacetat **25** läßt sich damit folgendes Fragmentierungsschema aufstellen:



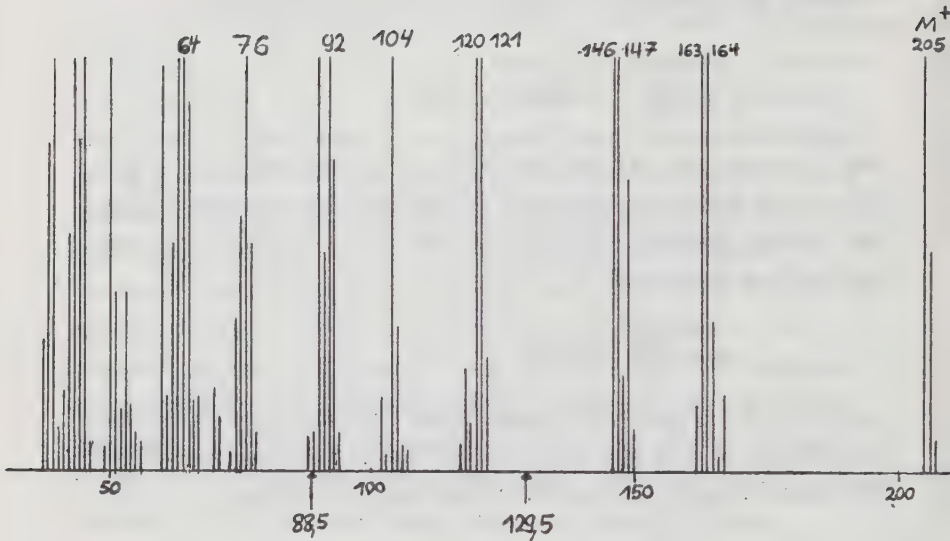


Abb. 40a: Massenspektrum von 25 (bei 20°). Die metastabilen Peaks sind durch Pfeile unterhalb der Grundlinie bezeichnet.

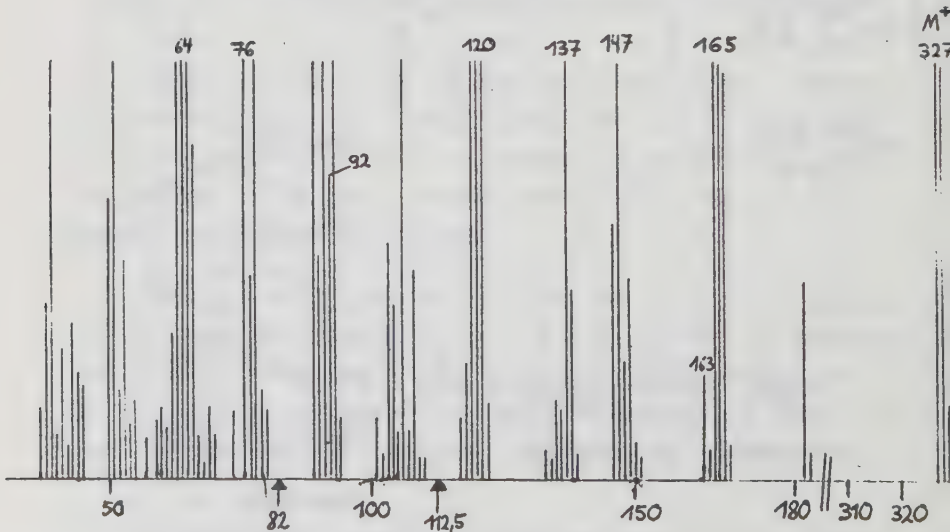


Abb. 40b: Massenspektrum von 26 (bei 180°). Die Pfeile unterhalb der Grundlinie bezeichnen die metastabilen Peaks

In den Massenspektren von **26** bzw. **27** zeigen die starken Peaks für die Axylionen bei  $m/e$  105 bzw. 165, daß auch hier vermutlich zunächst die Esterbindung gespalten wird. Daß aber nicht als zweites Bruchstück  $m/e$  162, sondern jeweils das Ion  $m/e$  163 auftritt, läßt sich nur durch eine unspezifische Protonenübertragung erklären. Eine MC LAFFERTY-Umlagerung wie bei der Acetylverbindung **25** ist für die Oximaroyl ester **26**, **27** bzw. **29** nicht möglich. Der Abbau des Ions  $m/e$  163 führt wie im Massenspektrum von **25** zu den Bruchstücken  $m/e$  147, 120, 92 und 64. Der Übergang von  $m/e$  147 nach  $m/e$  120 unter Abspaltung von HCN wird in den Spektren von **27** bzw. **29** durch die metastabilen Peaks bei  $m/e$  98 gesichert:

$$m^* = \frac{120^2}{147} = 98$$

Im Spektrum von **29** ist die Molekülionenspitze bei  $m/e$  479 nicht vorhanden. Auch der Peak bei  $m/e$  317 für das Acylbruchstück der Esterspaltung ist nur schwach. Dafür dürften die wenig stabilen Benzyläthergruppen und die hohe Verdampfungstemperatur von  $180^\circ$  verantwortlich sein. Die Spitzen bei  $m/e$  163, 147, 120, 92 und 64 sind aber auch im Massenspektrum von **29** stark ausgeprägt.

Die Oximesterstrukturen der Verbindungen **26** und **29** machen auch die Ergebnisse der Ätherspaltungsreaktionen verständlich, die ich in der Annahme durchführte, Nitroverbindungen in Händen zu halten.

Beim Kochen der Dimethoxyverbindung **26** mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure (d 1,7) in Eisessig und Acetanhydrid entstanden Gemische von stickstofffreien, in heißem Wasser löslichen Verbindungen. Eine Substanz vom Schmelzpunkt  $186-188^\circ$  konnte dünnschichtchromatographisch als 3.4-Dihydroxy-benzoesäure identifiziert werden. Die daneben vermutlich entstandene o-Hydroxy-benzoyl-ameisensäure bzw. deren thermische Zersetzungsprodukte Salicylaldehyd bzw. Sali-

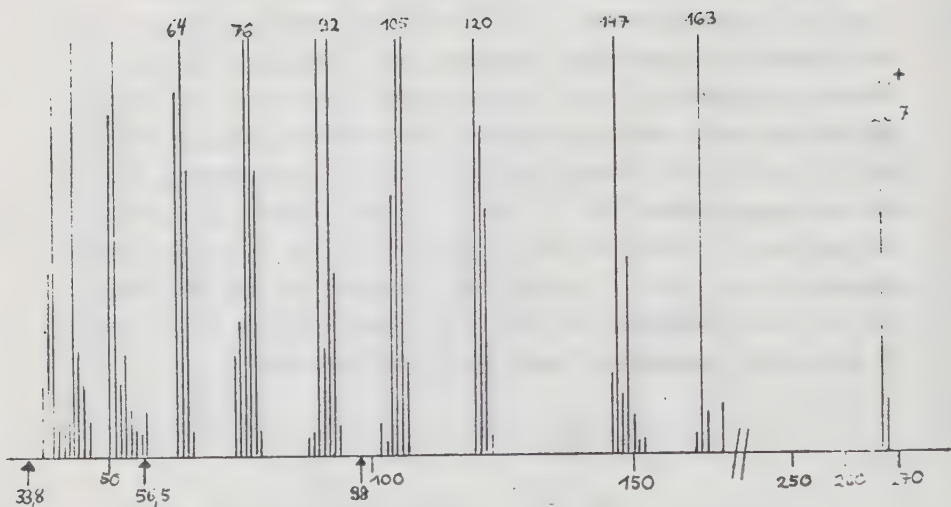


Abb. 40c: Massenspektrum von **27** (bei  $125^{\circ}$ ). Die metastabilen Peaks sind durch die Pfeile unterhalb der Grundlinie gekennzeichnet.

cylsäure waren aufgrund der falschen Strukturvorstellung nicht zu erwarten und wurden daher nicht erkannt. Ähnliche Ergebnisse lieferte die Behandlung von **26** mit 40%iger Bromwasserstoffsäure in siedendem Eisessig. Die entstehenden Substanzgemische waren in heißem Wasser löslich. 3,4-Dihydroxy-benzoesäure ließ sich dünnschichtchromatographisch nachweisen.

PREY<sup>52)</sup> gelang die Spaltung von Phenoläthern durch Erhitzen mit Pyridinhydrochlorid. Nach dieser Methode konnten FILLER, KHAN

---

52) V. PREY, Chem. Ber. 41, 1219 (1941)

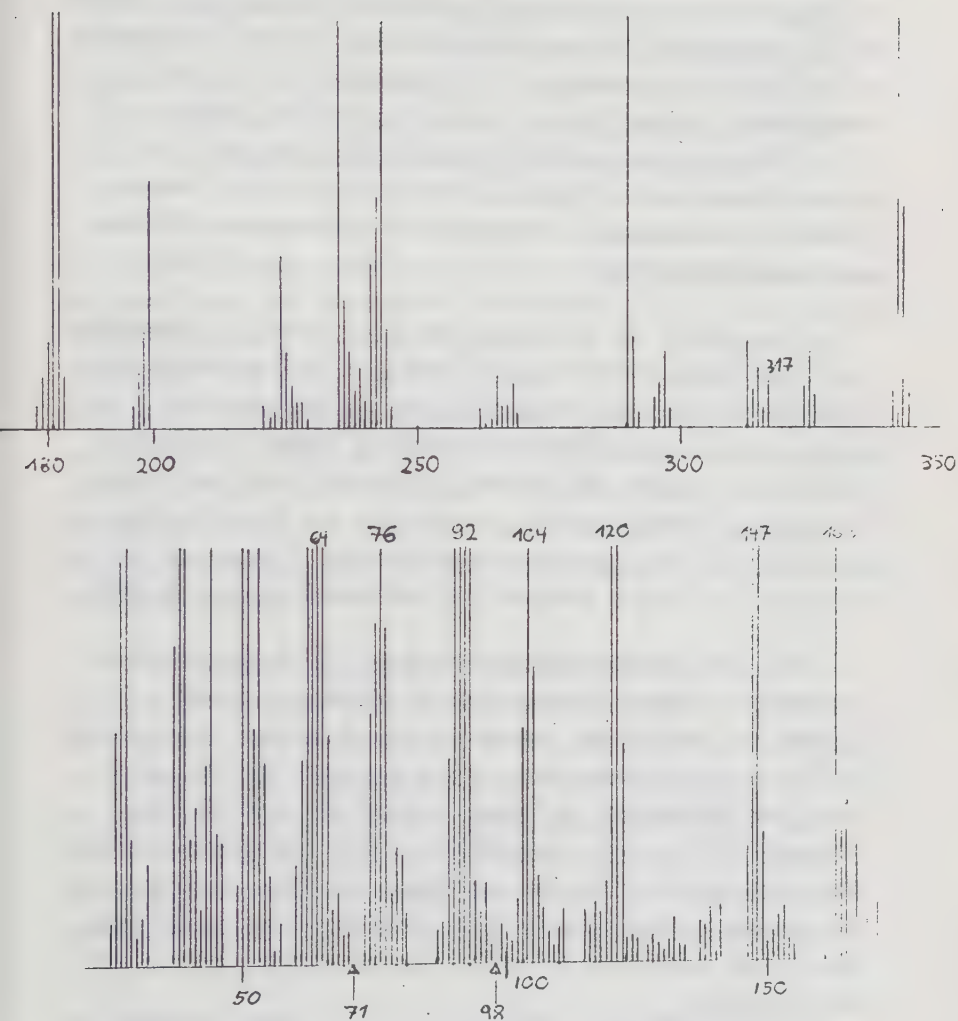


Abb. 40d: Massenspektrum von **29** (bei 180°). Die metastabilen Peaks sind durch Pfeile unterhalb der Grundlinie angegeben.

und MC MULLEN<sup>53)</sup> 3-Trifluormethyl-4-methoxy-nitrobenzol bei 210° in 2-Trifluormethyl-4-nitro-phenol umwandeln. 26 gab beim Erhitzen mit überschüssigem Pyridinhydrochlorid unter Feuchtigkeitsausschluß auf 210° nach dreißig Minuten ein dunkelbraunes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Nach kurzem Erhitzen auf 170-200° konnten dünnschichtchromatographisch mindestens drei in heißem Wasser lösliche Substanzen nachgewiesen werden, darunter 3,4-Dihydroxy-benzoesäure. Unterhalb von 170° reagierte 26 nicht mit Pyridinhydrochlorid.

Nach Zugabe von überschüssigem Bortribromid zur Suspension von 26 in Methylenchlorid bei -15° bzw. ca. -50° entstanden sofort dunkelgefärbte Lösungen. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur und Zersetzen des Bortribromidüberschusses mit Wasser wurden nur schwarzbraun gefärbte Öle erhalten. Vermutlich greift Bortribromid nicht nur die Methoxylgruppen, sondern auch den Benzofuranring als cyclischen Äther an. Die Oximestergruppierung ist gegen die bei der Zersetzung mit Wasser gebildete Bromwasserstoffsäure nicht stabil.

Da alle Entmethylierungsversuche mit 26 zu stickstofffreien Verbindungen führten, versuchte ich, die Benzyloxygruppen in 28 entweder mit Säuren oder hydrogenolytisch zu spalten. Zunächst wurde 29 mit konzentrierter Salzsäure in siedendem Eisessig umgesetzt. Nach Eindampfen im Vakuum verblieb ein stark phenolisch reichendes Öl, in dessen acetonlöslichem Teil 3,4-Dihydroxy-benzoesäure enthalten war. Der acetonunlösliche kristalline Rückstand enthielt Ammoniumsalze. Die Kristalle schmolzen nicht bis 330° und sublimierten stark beim Erhitzen. Durch Natronlauge wurde Ammoniak freigesetzt.

Bei der hydrogenolytischen Spaltung der Benzyläthergruppen in 29 mußte bei Annahme einer Nitroflavonstruktur gleichzeitige Hy-

---

53) R. FILLER, B. T. KHAN und C. W. MC MULLEN, J. Org. Chem. 27, 4660 (1962)

drierung der Doppelbindung im  $\pi$ -Pyronring und die Reduzierung der Nitrogruppe befürchtet werden. Daher wählte ich als Lösungsmittel gereinigtes Pyridin<sup>54)</sup>, daß die Aktivität des Hydrierkatalysators (10%ige Pd-Kohle) herabsetzen sollte<sup>55)</sup>. Jedoch verlaufen Hydrierungen von Nitrogruppen selbst in Pyridin noch recht glatt, während Eisessig hierfür das Lösungsmittel der Wahl ist<sup>56)</sup>.

Die Hydrierungen von **29** wurden in einer Schüttelapparatur bei Raumtemperatur unter Normaldruck durchgeführt. Da nach mehrmaligem Spülen der Schüttelente mit Wasserstoffgas nur noch ein geringer Wasserstoffverbrauch der Lösung von **29** in Pyridin festzustellen war, wurde die Hydrierung schon nach 30 Minuten unterbrochen. Nach Filtrieren und Eindampfen der Lösung verblieb ein öli-ger Rückstand, in dem dünnschichtchromatographisch keine Ausgangs-verbinding mehr nachzuweisen war. In geringer Menge ließ sich 3.4-Dibenzoyloxy-benzoesäure isolieren. Das Dünnschichtchromatogram zeigte daneben mindestens drei weitere Produkte, die in heißem Was-ser löslich waren.

Mit ähnlichen Ergebnissen wurde die Hydrierung von **29** in Eisessig durchgeführt. Schon beim Füllen und Spülen der Apparatur mit Wasserstoffgas erwärmte sich die Lösung auf 50°. Anschließend war praktisch keine Wasserstoffaufnahme mehr festzustellen. Wieder-um enthielt das Reaktionsgemisch keine Ausgangsverbinding mehr. Unter den Produkten konnte nur 3.4-Dihydroxy-benzoesäure dünn-schichtchromatographisch identifiziert werden. **26** lieferte bei der Hydrierung in Eisessig unter analogen Bedingungen Veratrumsäure.

---

54) Organikum VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin 1967, S. 630

55) F. ZYMALKOWSKI: Katalytische Hydrierungen im Organisch-chemischen Laboratorium, Ferdinand Enke Verlag 1965, S. 39

56) F. ZYMALKOWSKI: ebenda, S. 236-237

Auch die Ergebnisse von Reduktionsversuchen mit Zink und Salzsäure bzw. salzsauren  $\text{SnCl}_2$ -Lösungen an **26** sind im Einklang mit der Oximesterstruktur. Ich erhielt jeweils Gemische wasserlöslicher Substanzen, deren in organischen Lösungsmitteln lösliche Anteile stickstofffrei waren. In allen Versuchen ließ sich Veratrumsäure als ein Reaktionsprodukt nachweisen. Versetzt man die Gemische mit Natronlauge, so wird Ammoniakgas entwickelt. Die Reduktionsversuche wurden unternommen, um das vermeintliche 3-Nitro-3',4'-dimethoxy-flavon **23** in die entsprechende Aminoverbindung umzuwandeln.

Alle Ergebnisse der Ätherspaltungs- und Reduktionsversuche werden verständlich, wenn man die Säureempfindlichkeit der Oximester berücksichtigt. Das in Abb. 41 dargestellte Reaktionsschema stellt den vermutlichen Abbau der Verbindungen **25**, **26**, **27** bzw. **29** im sauren Milieu dar.

Nach der sauren Hydrolyse des Oximesters wird das Monoxim **31** hydrolysiert. Das gebildete 2,3-Dihydro-2,3-dioxo-benzo-[b]-furan wird als  $\alpha$ -Ketosäurelacetone im sauren Milieu zu o-Hydroxybenzoyl-ameisensäure hydrolysiert, aus der durch thermische Abspaltung von CO bzw.  $\text{CO}_2$  Salicylsäure bzw. Salicylaldehyd gebildet wird.

Letztlich scheiterten also alle Versuche, das Nitrodihydroxyflavon **2a** zu synthetisieren.

Im Verlaufe der zahlreichen Versuche, Dimethoxynitroflavon **23** bzw. 3-Nitro-3',4'-dibenzoyloxy-flavon darzustellen, wurden große Mengen des Hydroxynitroacetophenons **24** benötigt. **24** wird nach HUEBNER und LINK<sup>40)</sup> durch Nitrieren von 4-Hydroxy-cumarin zu 3-Nitro-4-hydroxy-cumarin und anschließende alkalische Verseifung erhalten. Um das teure 4-Hydroxy-cumarin zu ersetzen, versuchte ich **24** auf anderem Wege herzustellen.

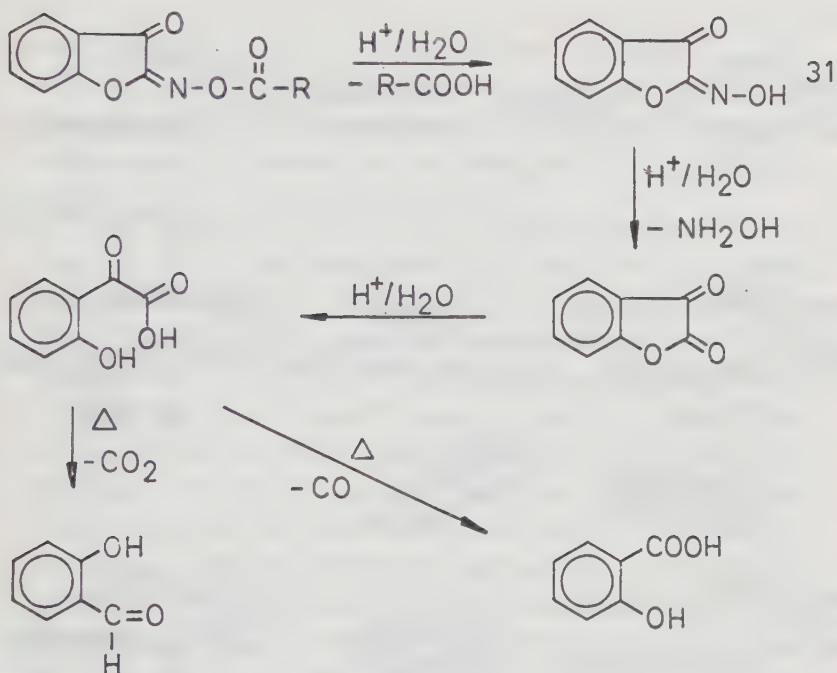


Abb. 41: Abbau von 2,3-Dihydro-2,3-dioxo-benzo-[b]-furan-2-oxim-  
estern im sauren Milieu. R-CO- bedeutet für **25** Acetyl-,  
für **26** Veratroyl-, für **27** Benzoyl- und für **29** 3,4-  
Dibenzylloxybenzoyl.

Nach der Methode von THIELE und HÄCKEL<sup>57)</sup> gelang REI-  
CHERT und KOCH<sup>58)</sup> die Synthese von o-Methoxy-β-nitro-acetophe-  
non nach dem in Abb. 42 wiedergegebenen Reaktionsschema.

57) J. THIELE und S. HÄCKEL, Liebigs Ann. 325, 1 (1902)

58) B. REICHERT und W. KOCH, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 445 (1935)

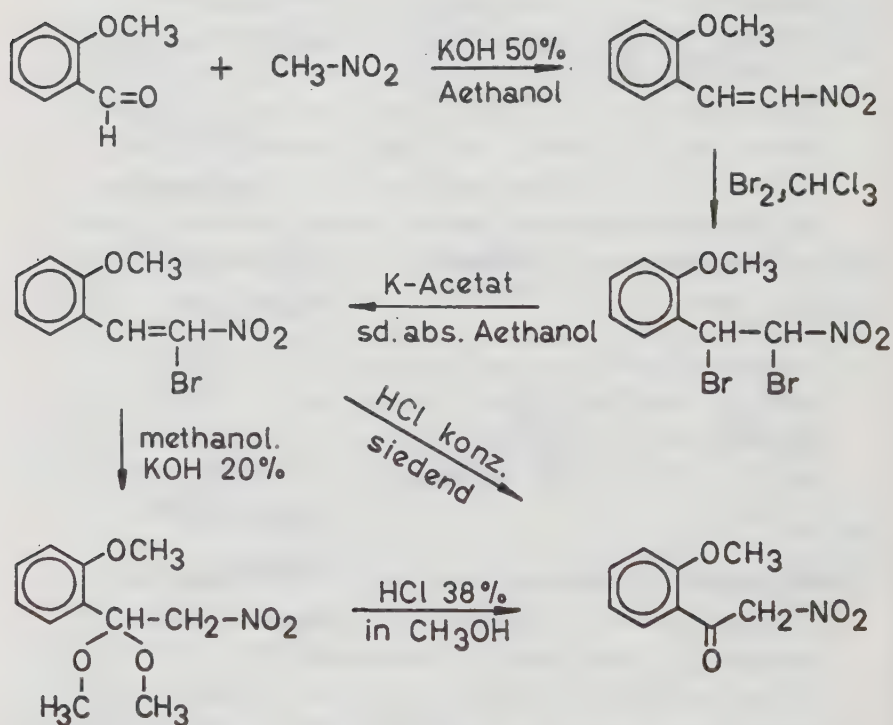


Abb. 42: Darstellung von o-Methoxy- $\beta$ -nitro-acetophenon.

Da die versuchte Methylätherspaltung mittels Jodwasserstoffsäure nicht zu **24** führte, sondern nur ein öliges Gemisch mehrerer Substanzen lieferte, wollte ich die entsprechende Benzyloxyverbindung herstellen, in der Hoffnung, die Abspaltung der Benzylgruppen mit Salzsäure zu erreichen. Die Zwischenverbindungen sind meines Wissens in der Literatur nicht beschrieben worden.

2-Benzyl-oxy- $\beta$ -nitro-styrol (**32**) erhielt ich durch Kondensation von Salicylaldehyd mit Nitromethan in siedendem Eisessig in Gegenwart von Ammoniumacetat. Die Substanz kristallisiert aus Methanol bzw. Äthanol in Form hellgelber Nadeln. Analysenwerte und das Molekulargewicht stimmen mit den berechneten Werten gut überein.

Im IR-Spektrum von **32** (in KBr) läßt sich die Bande bei ca. 1620/cm der mit dem aromatischen Ring konjugierten C=C-Doppelbindung zuordnen<sup>59)</sup>. Die Bande bei 1570/cm entspricht vermutlich den C-H-Schwingungsfrequenzen der aromatischen Protonen der Styrolgruppierung<sup>59)</sup>. Die Banden der Nitrogruppe erscheinen mit 1510 bzw. 1330/cm bei niedrigen Wellenzahlen, was durch die Konjugation der Nitrogruppe mit dem Styrolrest bedingt wird. Eine scharfe Bande bei 3150/cm läßt sich der C-H-Valenzschwingung des  $\beta$ -ständigen Protons der Styrolseitenkette zuordnen. Die Verschiebung dieser Bande zu höheren Wellenzahlen (Normallage bei 3040-3010/cm) ist vermutlich auf den Einfluß der elektronenziehenden Nitrogruppe zurückzuführen<sup>60)</sup>. Für diese Zuordnung spricht auch das Verschwinden dieser Bande nach der Bromierung der Doppelbindung.

**32** gibt mit Brom in Tetrachlorkohlenstoff bei Raumtemperatur o-Benzyl-oxy- $\beta$ -nitro-styrol-dibromid (**33**, 1-Nitro-1,2-dibrom-2-(o-benzyl-oxy-phenyl)-äthan). C, H, Br, N-Werte und das Molekulargewicht stimmen mit den für die Summenformel  $C_{15}H_{14}Br_2NO_3$  berechneten Werten gut überein. Im IR-Spektrum von **33** (in KBr) fehlen die im Spektrum von **32** bei 3150 und 1620/cm erscheinenden Banden. Die normale Lage der kurzwelligen Bande der Nitrogruppe bei 1560/cm beweist ebenfalls, daß die Seitenkette der Verbindung **32** bromiert und damit die Konjugation zwischen Nitrogruppe und Phenylring aufgehoben wurde. Im Bereich der langwelligen Nitrobande

59) D. H. WILLIAMS und J. FLEMING: Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag-Stuttgart 1968, S. 68-69

60) D. H. WILLIAMS und J. FLEMING: Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag-Stuttgart 1968, S. 53

liegen im IR-Spektrum von **33** zwei Banden bei 1355 bzw. 1340/cm, so daß eine eindeutige Zuordnung hier nicht möglich ist. Die C-Br-Valenzschwingungsbanden treten wahrscheinlich in der Bandengruppe zwischen 755 und 690/cm auf und sind ebenfalls nicht zuzuordnen.

Die Umsetzung von **33** mit trockenem Kaliumacetat in heißem absolutem Äthanol lieferte eine gelbe Verbindung, die unscharf bei 37-40° schmilzt. Wegen der hohen Substanzverluste beim Umkristallisieren und der geringen Kristallisationsneigung der Verbindung wurde auf die weitere Reinigung verzichtet. Die gelbe Farbe der Verbindung und die Bildung von KBr bei der Reaktion von **33** mit Kaliumacetat sprechen aber dafür, daß  $\beta$ -Nitro- $\beta$ -brom-o-benzyloxy-styrol gebildet wurde. Jedoch führten alle Versuche, daraus nach den Vorschriften von REICHERT und KOCH<sup>58)</sup> o-Benzyloxy- $\beta$ -nitro-acetophenondimethylacetal bzw. das Hydroxynitroacetophenon **24** darzustellen, nur zu braunen, öligen Produkten, aus denen keine einheitliche Substanz isoliert werden konnte.

Auch das nach der Vorschrift von SAMOKHALOV et al.<sup>37)</sup> synthetisierte o-Benzyloxy- $\beta$ -nitro-acetophenon konnte ich nicht in die entsprechende o-Hydroxyverbindung **24** umwandeln. Die Reaktion mit konzentrierter Salzsäure in siedendem Eisessig lieferte ein Öl, in dem nach dem Dünnschichtchromatogram **24** nicht vorhanden war. Behandelt man analog die Verbindung **24**, so wird ebenfalls ein öliges Gemisch erhalten, in dem die Ausgangsverbindung nicht mehr nachzuweisen war. Möglicherweise verläuft die Zersetzung des Nitroacetophenons **24** mit starken Säuren unter Bildung der aci-Nitroform, aus der dann salpetrige Säure abgespalten werden könnte.

#### 4. Elektrochemischer Teil

##### 4.1. Einleitung

Zur Charakterisierung von Brenzcatechin/o-Chinonsystemen kann die Bestimmung der Redoxpotentiale herangezogen werden. Die Redoxpotentiale instabiler Redoxsysteme lassen sich mit potentiometrischen Titrationsen nicht ermitteln. Dies gilt besonders für die häufig instabilen o-Chinonderivate von Dihydroxyflavonen, bei denen durch schnelle Sekundärreaktionen die Gleichgewichte zwischen den Redoxpartnern gestört werden können. Auch die bei Dihydroxyflavonen an den Elektroden auftretenden Vergiftungserscheinungen lassen eine raschere Potentialmessung zweckmäßig erscheinen<sup>2)</sup>.

Die Durchflußmethode nach CLARK, BALL und CHEN<sup>8) 61) 62)</sup> gestattet die Messung der Redoxpotentiale in hinreichend kurzer Zeit (innerhalb 2 Sec. nach dem Mischen der Lösungen). Als Oxidationsmittel wurde Cer(IV)-Sulfat verwendet. Mit Kaliumdichromatlösungen wurden annähernd gleiche Werte gemessen, wobei allerdings die Streuung der Meßwerte und Vergiftungserscheinungen an den Elektroden stark zunahmen.

Da die Flavone **2**, **2b** und **2c** in 5%iger wäßriger Schwefelsäure nicht ausreichend löslich waren, mußte dem Lösungsmittel Dioxan zugesetzt werden. Um den Einfluß dieses organischen Lösungsmittels auf die Redoxpotentiale zu ermitteln, wurde zum Vergleich auch Brenzcatechin vermessen, dessen Normalpotential in wäßriger Schwefelsäure mit 792-795 mV angegeben wird<sup>62) 63)</sup>. Auch das Redoxpotential von 3',4'-Dihydroxy-flavon wurde gemessen, um durch Vergleich der Potentialwerte den Einfluß der Substituenten in 3-Stellung abschätzen zu können.

61) E. G. BALL und W. M. CLARK, Proc. nat. Acad. Sci. USA **17**, 347(1931)

62) W. M. CLARK: Oxidation-Reduction Potentials of Organic Systems, The Williams and Wilkins Company, Baltimore 1960, S. 373

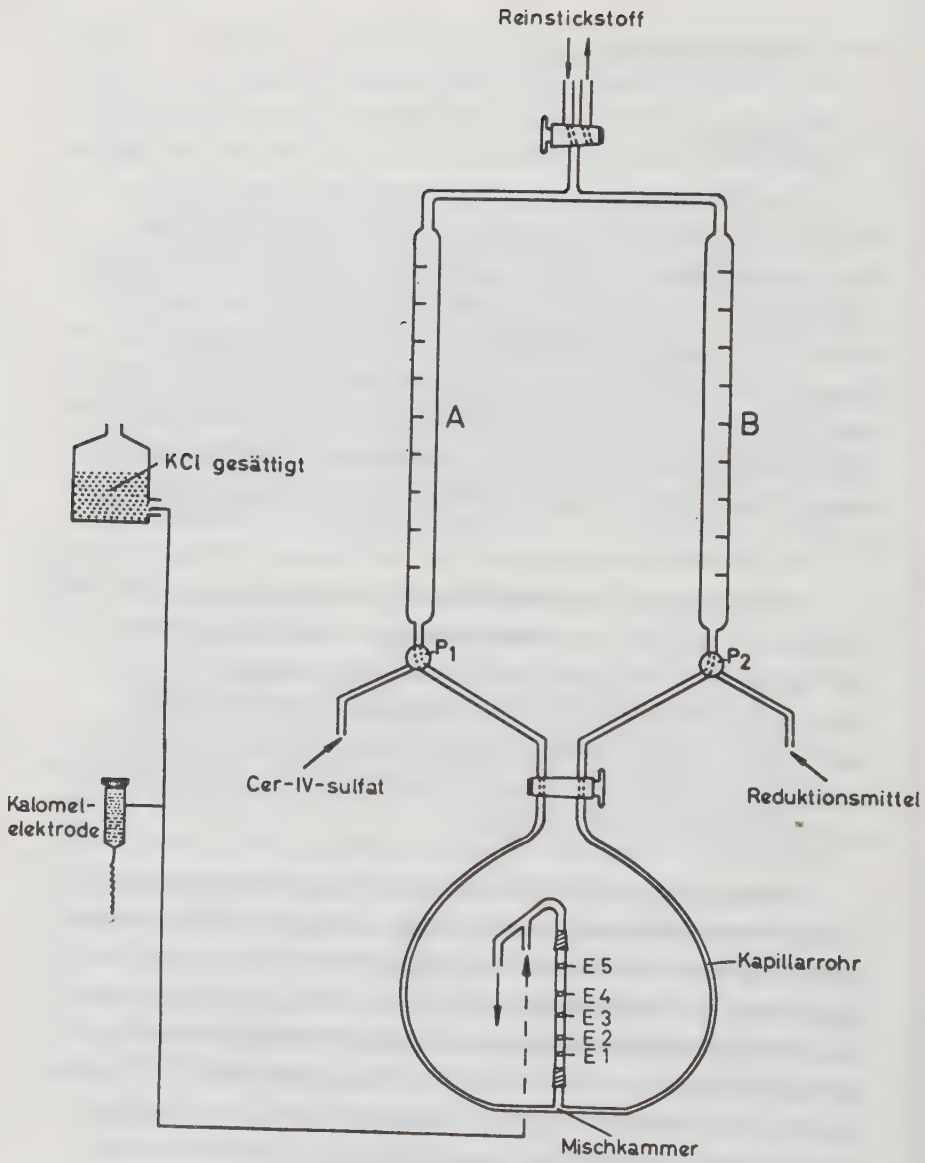


Abb. 43: Skizze der Durchflußapparatur zur Potentialmessung

#### 4.2. Kurze Beschreibung der Meßanordnung (siehe Abb. 43)

Die zu oxidierende Flavonlösung (Redm) und die Oxidationslösung (Oxm) strömten aus den Vorratsgefäßen A bzw. B durch je ein Kapillarrohr mit meist unterschiedlicher aber konstanter Geschwindigkeit in eine Mischkammer. Die beiden Lösungen standen dabei unter Reinstickstoffgas mit einem geringen Überdruck. Durch Regulierung der Durchlaufgeschwindigkeit an den Hähnen  $P_1$  bzw.  $P_2$  ließen sich die verschiedenen Redoxverhältnisse einstellen. Aus der Mischkammer gelangte die Mischung in den Elektrodenraum mit fünf aufeinanderfolgenden Platinnetzelektroden. Die sich an den einzelnen Elektroden einstellenden Potentiale wurden nacheinander mit einem "Präzisions-pH-meter" der Firma Knick, Berlin gegen eine gesättigte Kalomelelektrode gemessen. Die Leitsalzbrücke zwischen der Meßlösung und der Bezugslektrode wurde durch eine fließende, gesättigte Kaliumchloridlösung hergestellt. Die Messungen wurden in einem temperaturkonstantem Raum bei 20° durchgeführt.

#### 4.3. Bereitung der Meßlösungen

Von den Flavonderivaten und vom Brenzcatechin wurden jeweils 0,002 Mol in 400 ml Dioxan und 600 ml 5%iger wäßriger Schwefelsäure gelöst. Als Leitsalz wurden jeweils 8,4 g LiCl zu gesetzt. Als Oxidationsmittel dienten 0,002 n  $\text{Ce(IV)SO}_4$ -Lösungen in 5%iger wäßriger Schwefelsäure.

#### 4.4. Vergiftungserscheinungen

Häufig stellten sich infolge von Vergiftungserscheinungen die Potentiale an den Elektroden nur zögernd ein. Wenn mehr als zwei der fünf Elektroden nicht mehr korrekt anzeigten, wurde der Elektrodensatz jeweils 1 bis 2 Stunden lang mit heißer konzentrierter Salpetersäure (p.A.) behandelt. Dann wurde die Potentialeinstellung

an den Elektroden durch eine Messung mit einer Brenzcatechinelösung überprüft und gegebenenfalls die Behandlung mit Salpetersäure wiederholt. Nach Beendigung einer Meßreihe wurden die Elektroden jeweils 8-12 Stunden lang in heißer Salpetersäure belassen.

#### 4.5. pH-Werte der Redoxgemische

Die für die Berechnung der Normalpotentiale erforderlichen pH-Werte der Redoxgemische wurden in 1:1-Gemischen von Flavon- und  $\text{Ce(IV)SO}_4$ -Lösung mittels einer Glaselektrode gemessen. Die Messung erfolgte mit einem Röhrenvoltmeter "Philips PR 9400" gegen die gesättigte Kalomelektrode als Bezugselektrode. Jeweils 5 Minuten nach Mischen und Eintauchen der Glaselektrode wurde der pH-Wert abgelesen.

#### 4.6. Auswertung der Messungen

Das Redoxverhältnis R ergibt sich aus dem Verhältnis der Fließgeschwindigkeiten der zu oxidierenden Lösung (Redm) und der Oxidationslösung (Oxm). Ein Mol Dihydroxyflavon benötigt für die Oxidation zum o-Chinon zwei Val  $\text{Ce(IV)SO}_4$ . Da beide Lösungen gleiche Molarität besitzen, gilt:

$$R = \frac{(\text{Ox})}{(\text{Red})} = \frac{v_{\text{Oxm}}}{2v_{\text{Redm}} - v_{\text{Oxm}}} \quad (\text{Gl. 1})$$

$v_{\text{Oxm}}$  = Fließgeschwindigkeit der  $\text{Ce(IV)SO}_4$ -Lösung (ml/sec)

$v_{\text{Redm}}$  = Fließgeschwindigkeit der Flavonlösung (ml/sec)

Aus der Summe der Fließgeschwindigkeiten beider Lösungen und aus den Elektrodenraumvolumina wird die Durchflußzeit  $t_D$  berechnet:

$$t_D = \frac{\text{Volumen des Elektrodenraums}}{v_{\text{Oxm}} + v_{\text{Redm}}} \quad (\text{Gl. 2})$$

Unter Elektrodenraumvolumen ist das Volumen des Glasrohres von der Mischkammer bis zur jeweiligen Netzelektrode zu verstehen. Die Volumina betrugen

von der Mischkammer

|                      |         |
|----------------------|---------|
| bis zur 1. Elektrode | 0,37 ml |
| " " 2. Elektrode     | 0,59 ml |
| " " 3. Elektrode     | 0,94 ml |
| " " 4. Elektrode     | 1,30 ml |
| " " 5. Elektrode     | 1,80 ml |

Nehmen die Potentiale von der 1. bis zur 5. Elektrode durch Sekundärreaktionen der gebildeten o-Chinone (Dimerisierung) oder Polymerisierung) ab, so werden diese Potentiale gegen die Durchflußzeiten graphisch aufgetragen. Ist dieser Abfall linear, so kann man auf die Zeit  $t=0$ , also den Zeitpunkt des Mischens extrapolieren und erhält so den Potentialwert  $E_i$ . Bei konstanten Elektrodenpotentialen ermittelt man  $E_i$  durch Mittelwertbildung.

Für das Redoxsystem o-Chinon/Brenzcatechin gilt die NERNSTsche Gleichung bei  $20^\circ\text{C}$ :

$$E_i = E_o + \frac{0,058}{n} \cdot \log \frac{(\text{Ox}) \cdot (\text{H}^+)^2}{(\text{Red})} \quad (\text{Volt}) \quad (\text{Gl. 3})$$

Unter der Berücksichtigung, daß die Zahl der übergehenden Elektronen  $n=2$  und die Wasserstoffionenkonzentration konstant ist, kann man Gl. 3 umformen:

$$E_i = E_M + 0,029 \cdot \log R \quad (\text{Volt})$$

$$\text{oder} \quad E_i = E_M + 29 \cdot \log R \quad (\text{mV}) \quad (\text{Gl. 4})$$

Aus der Gleichung 4 läßt sich das Mittelpunktspotential  $E_M$  für das Redoxverhältnis

$$R = \frac{(\text{Ox})}{(\text{Red})} = 1$$

errechnen. Häufig rechnet man zum Vergleich verschiedener Potentiale das Mittelpunktspotential  $E_M$  auf das Normalpotential  $E_O$  um, das sich auf  $\text{pH} = 0$  und die Normalwasserstoffelektrode bezieht. Da die Meßlösungen Dioxan enthielten, kann nur von einem scheinbaren pH-Wert gesprochen werden und die Normalpotentiale sind als Näherungswerte zu betrachten. Für das Normalpotential  $E_O$  ergibt sich unter Berücksichtigung des Potentials der gesättigten Kalomelektrode (247,6 mV bei  $20^\circ$ ) und des scheinbaren pH-Wertes:

$$E_O = E_M + 247,6 + 58 \cdot \text{pH} \quad (\text{mV}) \quad (\text{Gl. 5})$$

Der Fehler der so ermittelten  $E_O$ -Werte wird auf 10-15 mV geschätzt.

#### 4.7. Meßergebnisse für die einzelnen Verbindungen

Die Meßpunkte und die Zwischenergebnisse der einzelnen Rechenschritte sind in den Tabellen für jede Einzelmessung wiedergegeben. Bei den graphischen Darstellungen des Potentialabfalls in Abhängigkeit von der Durchlaufzeit  $t_D$  fällt auf, daß der Wert für die erste Elektrode regelmäßig außerhalb der Geraden bei zu hohen Potentialwerten liegt. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß aufgrund des Dioxangehaltes der Reduktionslösungen die beiden Lösungen bis zum Erreichen der ersten Elektrode nicht völlig gemischt waren. Als Oxidationsmittel wurde bei allen Verbindungen eine frisch hergestellte 0,002  $\text{Ce(IV)SO}_4$ -Lösung in 5%iger wäßriger Schwefelsäure mit dem Faktor 1,00 verwendet.

##### 4.7.1. Brenzcatechin

Brenzcatechinlösung: 220,15 mg Brenzcatechin (0,002 Mol = 220,23 mg) wurden zusammen mit 8,4 g LiCl in 400 ml Dioxan und 600 ml 5%iger

Schwefelsäure gelöst.

Ein 1:1-Gemisch dieser Lösung mit der  $\text{Ce(IV)SO}_4$ -Lösung hatte den pH-Wert 0,40.

Die Meßwerte und die Rechenergebnisse sind in den Tabellen 1 und 6 wiedergegeben. Die  $E_i/t_D$  - Kurven zeigt die Abbildung 44.

Aus der Tabelle wird durch Mitteln der 11  $E_M$ -Werte für das Mittelpunktspotential der Wert

$$E_M = 530,9 \text{ (mV)}$$

erhalten. Daraus folgt für das Normalpotential

$$E_O = 530,9 + 247,6 + 23,2 = 801,7 \text{ (mV)}$$

HORNER und GEYER fanden bei Messungen in wäßriger Lösung 792-795 mV<sup>63)</sup>.

#### 4.7.2. 3',4'-Dihydroxy-flavon

3',4'-Dihydroxy-flavonlösung: 508,52 mg 3',4'-Dihydroxy-flavon (0,002 Mol = 508,49 mg) wurden zusammen mit 8,4 g LiCl in 400 ml Dioxan und 600 ml 5%iger wäßriger Schwefelsäure gelöst. Ein 1:1-Gemisch dieser Lösung mit der  $\text{Ce(IV)SO}_4$ -Lösung hatte den pH-Wert 0,50.

Die Meß- und Rechenergebnisse von 3',4'-Dihydroxy-flavon sind in den Tabellen 2 und 7 aufgeführt. Die  $E_i/t_D$ -Kurven sind in der Abb. 45 dargestellt.

Das Mittelpunktspotential hat den Wert

$$E_M = 602,6 \text{ (mV)}$$

Für das Normalpotential ergibt sich damit

$$E_O = 602,6 + 247,6 + 29 = 878,8.$$

---

63) L. HORNER und E. GEYER, Chem.Ber. 98, 2017 (1968)

#### 4.7.3. 3-Benzoyl-3',4'-dihydroxy-flavon (2)

3-Benzoyl-3',4'-dihydroxy-flavonlösung: 716,75 mg **2** (0,002 Mol = 7,16,71 mg) wurden zusammen mit 8,4 g LiCl in 400 ml Dioxan und 600 ml 5%iger Schwefelsäure gelöst. Ein 1:1-Gemisch dieser Lösung mit der Oxidationslösung zeigte den pH-Wert 0,44.

Alle Meß- und Rechenergebnisse sind in den Tabellen 3 und 8 zusammengestellt.

In der Abb. 46 sind  $E_i/t_D$ -Kurven für die Verbindung **2** dargestellt. Für das Mittelpunktspotential läßt sich daraus der Wert

$$E_M = 643,2 \text{ (mV)}$$

berechnen. Für das Normalpotential folgt daraus

$$E_O = 643,2 + 247,6 + 25,5 = 916,3 \text{ (mV)}.$$

Aus einer analogen Meßreihe ergab sich der Wert

$$E_O = 918,7 \text{ (mV)}.$$

Die gute Übereinstimmung dieser beiden Werte spricht für die gute Reproduzierbarkeit der Meßmethode.

#### 4.7.4. 3-Cyan-3',4'-dihydroxy-flavon (2b)

3-Cyan-3',4'-dihydroxy-flavonlösung: 558,48 mg **2b** (0,002 Mol = 558,51 mg) wurden zusammen mit 8,4 g LiCl in 400 ml Dioxan und 600 ml 5%iger Schwefelsäure gelöst. Das 1:1 Gemisch dieser Lösung mit der  $Ce(IV)SO_4$ -Lösung hatte den pH-Wert 0,40.

Abb. 47 zeigt die  $E_i/t_D$ -Kurven für diese Verbindung. Aus den Tabellen 4 und 9 mit Meß- und Rechenergebnissen wird für das Mittelpunktspotential der Wert

| Mes-<br>sung | Durchlauf-<br>menge (ml) |      | Durchlauf-<br>zeit (sec) |      | Elektroden (mV) |       |       |       |       | Durchflußge-<br>schwindigkeit<br>(ml/sec) |       | R    | 29.lgr | $E_i$<br>(mV) | $E_M$<br>(mV) |
|--------------|--------------------------|------|--------------------------|------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------------------------------------------|-------|------|--------|---------------|---------------|
|              | Redm                     | Oxm  | Redm                     | Oxm  | 1               | 2     | 3     | 4     | 5     | Redm                                      | Oxm   |      |        |               |               |
| 1            | 12,5                     | 25,0 | 41,6                     | 60,2 | 544,5           | 540,0 | 539,0 | 539,0 | 538,0 | 0,300                                     | 0,415 | 2,24 | +10,1  | 541           | 530,9         |
| 2            | 12,5                     | 25,0 | 45,1                     | 63,4 | 544,0           | 540,0 | 539,0 | 539,0 | 538,0 | 0,277                                     | 0,394 | 2,46 | +11,3  | 542           | 530,7         |
| 3            | 25,0                     | 12,5 | 100,0                    | 55,0 | 530,0           | 529,0 | 527,5 | 527,5 | 527,0 | 0,250                                     | 0,227 | 0,83 | - 2,3  | 530           | 532,3         |
| 4            | 37,5                     | 37,5 | 58,8                     | 57,3 | 532,0           | 530,0 | 528,0 | 529,5 | 529,0 | 0,638                                     | 0,654 | 1,05 | + 0,6  | 531           | 530,4         |
| 5            | 37,5                     | 37,5 | 65,5                     | 63,6 | 533,0           | 530,0 | 529,5 | 529,5 | 529,0 | 0,573                                     | 0,590 | 1,06 | + 0,7  | 530           | 529,8         |
| 6            | 12,5                     | 12,5 | 37,9                     | 47,7 | 528,0           | 524,5 | 523,5 | 524,0 | 523,5 | 0,330                                     | 0,262 | 0,66 | - 5,3  | 525           | 530,3         |
| 7            | 25,0                     | 25,0 | 38,5                     | 43,5 | 532,0           | 529,0 | 527,0 | 526,5 | 526,0 | 0,649                                     | 0,575 | 0,80 | - 2,9  | 529           | 531,9         |
| 8            | 25,0                     | 12,5 | 44,2                     | 25,4 | 529,0           | 527,5 | 526,5 | 526,5 | 526,0 | 0,566                                     | 0,492 | 0,77 | - 3,3  | 528           | 531,3         |
| 9            | 37,5                     | 37,5 | 65,1                     | 58,5 | 536,0           | 533,5 | 532,5 | 532,0 | 531,0 | 0,576                                     | 0,641 | 1,25 | + 2,8  | 535           | 529,3         |
| 10           | 37,5                     | 37,5 | 68,9                     | 56,5 | 537,0           | 534,5 | 533,0 | 533,5 | 533,0 | 0,544                                     | 0,664 | 1,57 | + 5,7  | 535           | 532,2         |
| 11           | 12,5                     | 12,5 | 39,8                     | 37,6 | 533,0           | 531,5 | 530,5 | 530,5 | 530,0 | 0,314                                     | 0,332 | 1,12 | + 1,4  | 532           | 530,6         |

pH = 0,40

Tabelle 1: Meß- und Rechenergebnisse bei der Potentialbestimmung von BRENZCATECHIN

| Messung | Durchlaufmenge (ml) |      | Durchlaufzeit (sec) |      | Elektroden (mv) |       |       |       |       | Durchflugeschwindigkeit (ml/sec) |       | R    | 29 lgR | $E_i$ (mV) | $E_M$ (mV) |
|---------|---------------------|------|---------------------|------|-----------------|-------|-------|-------|-------|----------------------------------|-------|------|--------|------------|------------|
|         | Redm                | Oxm  | Redm                | Oxm  | 1               | 2     | 3     | 4     | 5     | Redm                             | Oxm   |      |        |            |            |
| 1       | 12,5                | 12,5 | 47,9                | 49,9 | 606,0           | 604,0 | 604,0 | 603,5 | 604,0 | 0,261                            | 0,251 | 0,93 | - 1,0  | 605        | 606,0      |
| 2       | 25,0                | 25,0 | 49,5                | 61,8 | 602,5           | 602,5 | 601,0 | 601,0 | 601,0 | 0,505                            | 0,405 | 0,67 | - 1,0  | 603        | 604,0      |
| 3       | 25,0                | 25,0 | 87,5                | 60,6 | 612,0           | 610,0 | 609,0 | 609,0 | 609,0 | 0,286                            | 0,413 | 2,60 | +12,0  | 610        | 598,0      |
| 4       | 12,5                | 25,0 | 32,3                | 69,2 | 605,0           | 604,5 | 603,0 | 603,5 | 603,0 | 0,387                            | 0,361 | 0,87 | - 1,7  | 605        | 606,7      |
| 5       | 25,0                | 12,5 | 68,2                | 39,1 | 603,5           | 603,0 | 602,0 | 602,0 | 602,5 | 0,367                            | 0,320 | 0,77 | - 3,2  | 604        | 606,7      |
| 6       | 12,5                | 25,0 | 30,4                | 63,5 | 615,5           | 614,5 | 613,5 | 613,5 | 613,5 | 0,411                            | 0,394 | 0,92 | - 1,0  | 615        | 616,0      |
| 7       | 25,0                | 25,0 | 64,2                | 71,2 | 601,5           | 601,5 | 600,0 | 600,0 | 600,5 | 0,389                            | 0,351 | 0,82 | - 2,5  | 602        | 604,5      |
| 8       | 12,5                | 12,5 | 50,0                | 34,5 | 607,5           | 606,0 | 605,5 | 606,0 | 605,5 | 0,250                            | 0,362 | 2,62 | +12,1  | 608        | 595,9      |
| 9       | 25,0                | 12,5 | 63,8                | 54,0 | 596,5           | 596,5 | 595,0 | 594,5 | 595,0 | 0,392                            | 0,231 | 0,42 | -11,0  | 597        | 607,5      |
| 10      | 12,5                | 12,5 | 36,8                | 37,2 | 601,5           | 600,5 | 600,0 | 600,0 | 600,0 | 0,340                            | 0,336 | 0,98 | - 0,3  | 600        | 600,8      |
| 11      | 12,5                | 12,5 | 41,3                | 32,1 | 605,5           | 604,5 | 604,0 | 604,0 | 604,0 | 0,303                            | 0,389 | 1,79 | + 7,3  | 605        | 597,2      |
| 12      | 25,0                | 25,0 | 60,8                | 55,8 | 603,5           | 603,5 | 602,5 | 602,5 | 602,5 | 0,411                            | 0,448 | 1,20 | + 2,3  | 604        | 601,7      |
| 13      | 12,5                | 25,0 | 41,6                | 52,6 | 610,0           | 609,0 | 608,5 | 608,5 | 608,5 | 0,300                            | 0,475 | 3,80 | +16,8  | 610        | 592,7      |
| 14      | 12,5                | 25,0 | 34,3                | 53,7 | 606,0           | 605,5 | 605,0 | 605,0 | 605,0 | 0,365                            | 0,465 | 1,77 | + 7,2  | 606        | 598,8      |

Tabelle 2: Meß- und Rechenergebnisse bei der Potentialbestimmung  
 von 3',4'-DIHYDROXY-FLAVON

pH = 0,50

| Messung | Durchlaufmenge (ml) |      | Durchlaufzeit (sec) |      | Elektroden (mV) |       |       |       |       | Durchflusgeschwindigkeit (ml/sec) |       | R    | 29 lgR | E <sub>i</sub> (mV) | E <sub>M</sub> (mV) |
|---------|---------------------|------|---------------------|------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-----------------------------------|-------|------|--------|---------------------|---------------------|
|         | Redm                | Oxm  | Redm                | Oxm  | 1               | 2     | 3     | 4     | 5     | Redm                              | Oxm   |      |        |                     |                     |
| 1       | 12,5                | 12,5 | 28,3                | 33,2 | 650,0           | 642,0 | 634,0 | 630,0 | 632,0 | 0,442                             | 0,377 | 0,74 | - 3,7  | 647                 | 650,7               |
| 2       | 25,0                | 37,5 | 35,5                | 41,3 | 684,0           | 654,0 | 641,0 | 639,0 | 636,0 | 0,704                             | 0,908 | 1,82 | + 7,5  | 647                 | 639,4               |
| 3       | 25,0                | 27,5 | 33,3                | 40,0 | 580,0           | 658,0 | 643,0 | 639,0 | 635,0 | 0,751                             | 0,837 | 1,66 | + 6,4  | 650                 | 643,6               |
| 4       | 25,0                | 25,0 | 42,5                | 51,2 | --              | 633,0 | 630,0 | 630,0 | 626,0 | 0,588                             | 0,488 | 0,71 | - 4,3  | 642                 | 646,3               |
| 5       | 37,5                | 37,5 | 57,2                | 49,3 | 666,0           | 655,0 | 647,0 | 640,0 | 633,0 | 0,655                             | 0,761 | 1,39 | + 4,1  | 662                 | 657,9               |
| 6       | 25,0                | 25,0 | 46,6                | 34,2 | 676,0           | 650,0 | 643,0 | 641,0 | 638,0 | 0,536                             | 0,731 | 2,14 | + 9,2  | 649                 | 639,4               |
| 7       | 25,0                | 25,0 | 38,4                | 36,4 | 660,0           | 641,0 | 635,0 | 634,0 | 632,0 | 0,652                             | 0,687 | 1,12 | + 1,4  | 639                 | 637,6               |
| 8       | 37,5                | 50,0 | 61,3                | 69,9 | 665,0           | 645,0 | 640,0 | 637,0 | 634,5 | 0,612                             | 0,715 | 1,40 | + 4,2  | 649                 | 644,8               |
| 9       | 25,0                | 37,5 | 43,7                | 57,4 | 649,0           | 640,0 | 637,0 | 636,0 | 634,0 | 0,572                             | 0,653 | 1,33 | + 3,6  | 643                 | 639,4               |
| 10      | 37,5                | 25,0 | 68,8                | 53,6 | 646,0           | 632,0 | 628,0 | 629,0 | 627,0 | 0,545                             | 0,466 | 0,75 | - 3,7  | 634                 | 637,7               |
| 11      | 25,0                | 25,0 | 48,8                | 55,7 | 637,0           | 632,0 | 631,0 | 630,0 | 628,0 | 0,512                             | 0,449 | 0,78 | - 3,1  | 635                 | 638,1               |

Tabelle 3: Meß- und Rechenergebnisse bei der Potentialbestimmung von 3',4'-DIHYDROXY-3-BENZOYL-FLAVON

pH = 0,44

| Mes-<br>sung | Durchlauf-<br>menge (ml) |      | Durchlauf-<br>zeit (sec) |      | Elektroden (mV) |       |       |       |       | Durchflußge-<br>schwindigkeit<br>(ml/sec) |       | R    | 29 lgR | $E_i$<br>(mV) | $E_M$<br>(mV) |
|--------------|--------------------------|------|--------------------------|------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------------------------------------------|-------|------|--------|---------------|---------------|
|              | Redm                     | Oxm  | Redm                     | Oxm  | 1               | 2     | 3     | 4     | 5     | Redm                                      | Oxm   |      |        |               |               |
| 1            | 25,0                     | 12,5 | 87,7                     | 56,7 | 669,0           | 666,0 | 658,0 | 658,0 | 656,0 | 0,285                                     | 0,220 | 0,63 | - 5,8  | 669           | 674,8         |
| 2            | 25,0                     | 25,0 | 51,9                     | 55,5 | 669,0           | 667,0 | 665,0 | 664,0 | 663,0 | 0,482                                     | 0,450 | 0,88 | - 1,7  | 667           | 668,7         |
| 3            | 25,0                     | 12,5 | 58,5                     | 54,5 | 674,0           | 670,5 | 667,0 | 667,0 | 666,0 | 0,427                                     | 0,229 | 0,37 | - 12,7 | 671           | 683,7         |
| 4            | 25,0                     | 12,5 | 78,0                     | 59,0 | 660,5           | 658,0 | 651,0 | 654,0 | 652,0 | 0,321                                     | 0,212 | 0,49 | - 8,9  | 660           | 668,9         |
| 5            | 25,0                     | 25,0 | 83,0                     | 57,3 | 691,0           | 686,0 | 676,0 | 682,0 | 680,0 | 0,301                                     | 0,436 | 2,63 | + 12,2 | 684           | 671,8         |
| 6            | 25,0                     | 12,5 | 58,0                     | 30,7 | 665,0           | 660,0 | 657,0 | 657,0 | 654,5 | 0,431                                     | 0,407 | 0,90 | - 1,4  | 663           | 664,4         |
| 7            | 12,5                     | 12,5 | 31,6                     | 33,2 | 663,0           | 659,0 | 657,0 | 652,0 | 654,0 | 0,395                                     | 0,377 | 0,91 | - 1,1  | 661           | 662,1         |
| 8            | 25,0                     | 12,5 | 58,7                     | 35,8 | 661,0           | 657,0 | 654,5 | 653,0 | 651,5 | 0,426                                     | 0,349 | 0,69 | - 4,6  | 660           | 664,6         |
| 9            | 12,5                     | 25,0 | 35,1                     | 55,2 | 670,0           | 665,0 | 663,0 | 662,0 | 660,0 | 0,356                                     | 0,453 | 1,75 | + 7,0  | 667           | 660,0         |
| 10           | 12,5                     | 12,5 | 45,4                     | 34,6 | 670,0           | 667,0 | 665,0 | 664,0 | 662,0 | 0,275                                     | 0,361 | 1,91 | + 8,1  | 668           | 659,9         |
| 11           | 12,5                     | 12,5 | 51,3                     | 37,6 | 672,0           | 666,5 | 664,0 | ---   | 661,0 | 0,244                                     | 0,332 | 2,13 | + 9,5  | 669           | 659,5         |

Tabelle 4: Meß- und Rechenergebnisse bei der Potentialbestimmung  
 von 3',4'-DIHYDROXY-3-CYAN-FLAVON pH = 0,40

| Mes-<br>sung | Durchlauf-<br>menge (ml) |      | Durchlauf-<br>zeit (sec) |      | Elektroden (mV) |       |       |       | Durchflußge-<br>schwindigkeit<br>(ml/sec) |       | R     | 29 lgR     | E <sub>i</sub><br>(mV) | E <sub>M</sub><br>(mV) |
|--------------|--------------------------|------|--------------------------|------|-----------------|-------|-------|-------|-------------------------------------------|-------|-------|------------|------------------------|------------------------|
|              | Redm                     | Oxm  | Redm                     | Oxm  | 1               | 2     | 3     | 4     | 5                                         | Redm  | Oxm   |            |                        |                        |
| 1            | 25,0                     | 25,0 | 46,4                     | 54,8 | 600,0           | 576,0 | 556,0 | 543,0 | 533,0                                     | 0,539 | 0,456 | 0,73 - 3,9 | 602                    | 605,9                  |
| 2            | 50,0                     | 25,0 | 103,2                    | 57,2 | 608,0           | 576,0 | 563,0 | 552,0 | ---                                       | 0,484 | 0,437 | 0,82 - 2,5 | 595                    | 597,5                  |
| 3            | 12,5                     | 12,5 | 31,7                     | 32,8 | 615,0           | 578,0 | 561,0 | 552,0 | ---                                       | 0,394 | 0,382 | 0,94 - 0,8 | 596                    | 596,8                  |
| 4            | 25,0                     | 25,0 | 43,5                     | 43,8 | 613,0           | 586,0 | 576,0 | 559,0 | ---                                       | 0,575 | 0,572 | 0,99 - 0,1 | 605                    | 605,1                  |
| 5            | 12,5                     | 12,5 | 22,4                     | 23,2 | 612,0           | 586,0 | 573,0 | 565,0 | ---                                       | 0,558 | 0,539 | 0,93 - 0,9 | 602                    | 602,9                  |
| 6            | 25,0                     | 25,0 | 45,2                     | 44,0 | 614,0           | 587,0 | 576,0 | 566,0 | 545,0                                     | 0,553 | 0,568 | 1,05 + 0,6 | 600                    | 599,4                  |
| 7            | 25,0                     | 25,0 | 51,8                     | 45,6 | 618,0           | 590,9 | 575,5 | 568,0 | 553,0                                     | 0,483 | 0,548 | 1,31 + 3,4 | 609                    | 605,6                  |
| 8            | 25,0                     | 25,0 | 53,4                     | 58,0 | 608,0           | 585,0 | 574,0 | 561,0 | 549,0                                     | 0,468 | 0,431 | 0,85 - 2,0 | 601                    | 603,0                  |
| 9            | 37,5                     | 12,5 | 81,0                     | 41,3 | 590,0           | 570,5 | 560,0 | 545,0 | 534,0                                     | 0,463 | 0,303 | 0,48 - 9,1 | 590                    | 599,1                  |
| 10           | 25,0                     | 25,0 | 57,1                     | 76,0 | 596,0           | 573,5 | 563,0 | 550,0 | 540,0                                     | 0,438 | 0,329 | 0,60 - 6,4 | 593                    | 599,4                  |
| 11           | 25,0                     | 25,0 | 64,4                     | 55,4 | 612,0           | 586,0 | 578,0 | 562,0 | 553,0                                     | 0,388 | 0,452 | 1,39 + 4,1 | 604                    | 599,9                  |

pH = 0,40

Tabelle 5: Meß- und Rechenergebnisse bei der Potentialbestimmung  
von 3',4'-DIHYDROXY-3-CARBAMOYL-FLAVON

| Mes-<br>sung | $t_D$ (sec)<br>für Elektrode |      |      |      |      |
|--------------|------------------------------|------|------|------|------|
|              | 1                            | 2    | 3    | 4    | 5    |
| 1            | 0,52                         | 0,83 | 1,30 | 1,82 | 2,52 |
| 2            | 0,55                         | 0,88 | 1,40 | 1,94 | 2,68 |
| 3            | 0,78                         | 1,24 | 1,96 | 2,74 | 3,80 |
| 4            | 0,29                         | 0,46 | 0,73 | 0,94 | 1,40 |
| 5            | 0,32                         | 0,51 | 0,81 | 1,12 | 1,55 |
| 6            | 0,63                         | 1,00 | 1,59 | 2,20 | 3,04 |
| 7            | 0,30                         | 0,48 | 0,77 | 1,07 | 1,48 |
| 8            | 0,35                         | 0,56 | 0,89 | 1,23 | 1,70 |
| 9            | 0,30                         | 0,48 | 0,70 | 1,05 | 1,45 |
| 10           | 0,31                         | 0,49 | 0,78 | 1,08 | 1,50 |
| 11           | 0,57                         | 0,91 | 1,46 | 2,00 | 2,80 |

Tabelle 6:  $t_D$ -Werte bei der Potential-  
bestimmung von BRENZCATECHIN

| Mes-<br>sung | $t_D$ (sec)<br>für Elektrode |      |      |      |      |
|--------------|------------------------------|------|------|------|------|
|              | 1                            | 2    | 3    | 4    | 5    |
| 1            | 0,72                         | 1,15 | 1,84 | 2,54 | 3,52 |
| 2            | 0,42                         | 0,65 | 1,03 | 1,46 | 1,98 |
| 3            | 0,53                         | 0,85 | 1,35 | 1,86 | 2,54 |
| 4            | 0,49                         | 0,78 | 1,26 | 1,74 | 2,50 |
| 5            | 0,54                         | 0,86 | 1,37 | 1,90 | 2,63 |
| 6            | 0,46                         | 0,73 | 1,17 | 1,60 | 2,21 |
| 7            | 0,50                         | 0,80 | 1,27 | 1,76 | 2,43 |
| 8            | 0,60                         | 0,96 | 1,53 | 2,12 | 2,93 |
| 9            | 0,60                         | 0,95 | 1,51 | 2,08 | 2,89 |
| 10           | 0,55                         | 0,88 | 1,39 | 1,92 | 2,66 |
| 11           | 0,54                         | 0,86 | 1,36 | 1,88 | 2,66 |
| 12           | 0,43                         | 0,69 | 1,09 | 1,52 | 2,10 |
| 13           | 0,45                         | 0,72 | 1,16 | 1,60 | 2,21 |
| 14           | 0,45                         | 0,71 | 1,13 | 1,57 | 2,15 |

Tabelle 7:  $t_D$ -Werte bei der Potentialbestim-  
mung von 3',4'-DIHYDROXY-FLAVON

| Mes-<br>sung | $t_D$ (sec)<br>für Elektrode |      |      |      |      |
|--------------|------------------------------|------|------|------|------|
|              | 1                            | 2    | 3    | 4    | 5    |
| 1            | 0,45                         | 0,72 | 1,15 | 1,60 | 2,20 |
| 2            | 0,25                         | 0,37 | 0,58 | 0,80 | 1,10 |
| 3            | 0,22                         | 0,35 | 0,55 | 0,77 | 1,06 |
| 4            | 0,34                         | 0,55 | 0,88 | 1,20 | 1,67 |
| 5            | 0,26                         | 0,42 | 0,66 | 0,92 | 1,27 |
| 6            | 0,29                         | 0,47 | 0,74 | 1,00 | 1,40 |
| 7            | 0,28                         | 0,44 | 0,70 | 0,97 | 1,35 |
| 8            | 0,28                         | 0,44 | 0,71 | 0,98 | 1,35 |
| 9            | 0,26                         | 0,41 | 0,66 | 0,91 | 1,26 |
| 10           | 0,37                         | 0,59 | 0,94 | 1,30 | 1,80 |
| 11           | 0,39                         | 0,61 | 0,98 | 1,40 | 1,88 |

Tabelle 8:  $t_D$ -Werte bei der Potentialbestimmung von 3',4'-DIHYDROXY-3-BENZOYL-FLAVON

| Mes-<br>sung | $t_D$ (sec)<br>für Elektrode |      |      |      |      |
|--------------|------------------------------|------|------|------|------|
|              | 1                            | 2    | 3    | 4    | 5    |
| 1            | 0,73                         | 1,16 | 1,85 | 2,56 | 3,55 |
| 2            | 0,39                         | 0,62 | 1,00 | 1,38 | 1,91 |
| 3            | 0,42                         | 0,67 | 1,06 | 1,47 | 2,03 |
| 4            | 0,69                         | 1,10 | 1,76 | 2,44 | 3,38 |
| 5            | 0,50                         | 0,80 | 1,27 | 1,76 | 2,44 |
| 6            | 0,44                         | 0,70 | 1,12 | 1,55 | 2,15 |
| 7            | 0,50                         | 0,80 | 1,28 | 1,77 | 2,45 |
| 8            | 0,48                         | 0,76 | 1,21 | 1,68 | 2,32 |
| 9            | 0,46                         | 0,73 | 1,16 | 1,62 | 2,22 |
| 10           | 0,58                         | 0,93 | 1,48 | 2,04 | 2,84 |
| 11           | 0,64                         | 1,04 | 1,63 | 2,25 | 3,12 |

Tabelle 9:  $t_D$ -Werte bei der Potentialbestimmung von 3',4'-DIHYDROXY-3-CYAN-FLAVON

| Mes-<br>sung | $t_D$ (sec)<br>für Elektroden |      |      |      |      |
|--------------|-------------------------------|------|------|------|------|
|              | 1                             | 2    | 3    | 4    | 5    |
| 1            | 0,37                          | 0,60 | 1,00 | 1,31 | 1,81 |
| 2            | 0,40                          | 0,64 | 1,02 | 1,41 | 1,95 |
| 3            | 0,48                          | 0,76 | 1,21 | 1,68 | 2,32 |
| 4            | 0,32                          | 0,52 | 0,82 | 1,13 | 1,57 |
| 5            | 0,34                          | 0,54 | 0,86 | 1,19 | 1,64 |
| 6            | 0,33                          | 0,53 | 0,84 | 1,16 | 1,60 |
| 7            | 0,36                          | 0,57 | 0,91 | 1,26 | 1,75 |
| 8            | 0,41                          | 0,66 | 1,05 | 1,45 | 2,00 |
| 9            | 0,48                          | 0,77 | 1,23 | 1,70 | 2,34 |
| 10           | 0,48                          | 0,77 | 1,23 | 1,70 | 2,35 |
| 11           | 0,44                          | 0,70 | 1,12 | 1,55 | 2,14 |

Tabelle 10:  $t_D$ -Werte bei der Potential-  
bestimmung von 3',4'-DIHYDROXY-  
3-CARBAMOYL-FLAVON

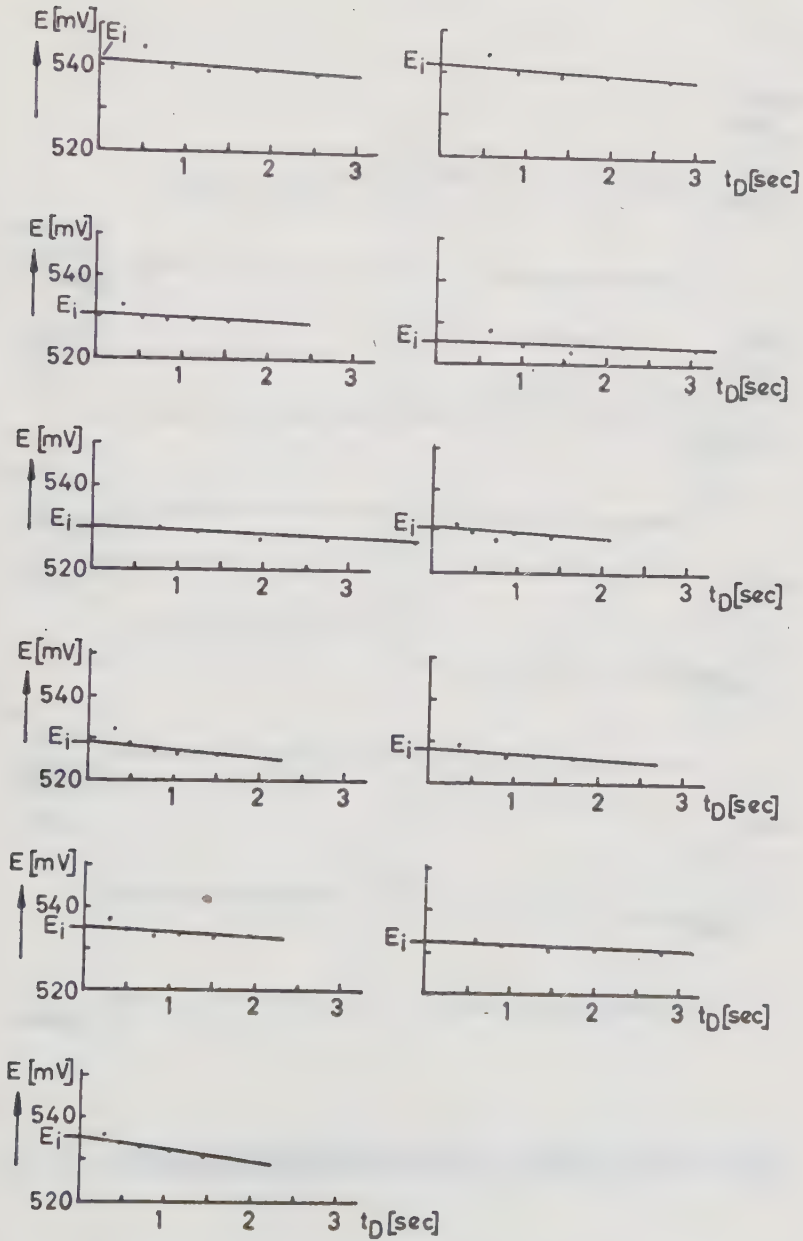


Abb. 44:  $E_i/t_D$ -Kurven von BRENZCATECHIN

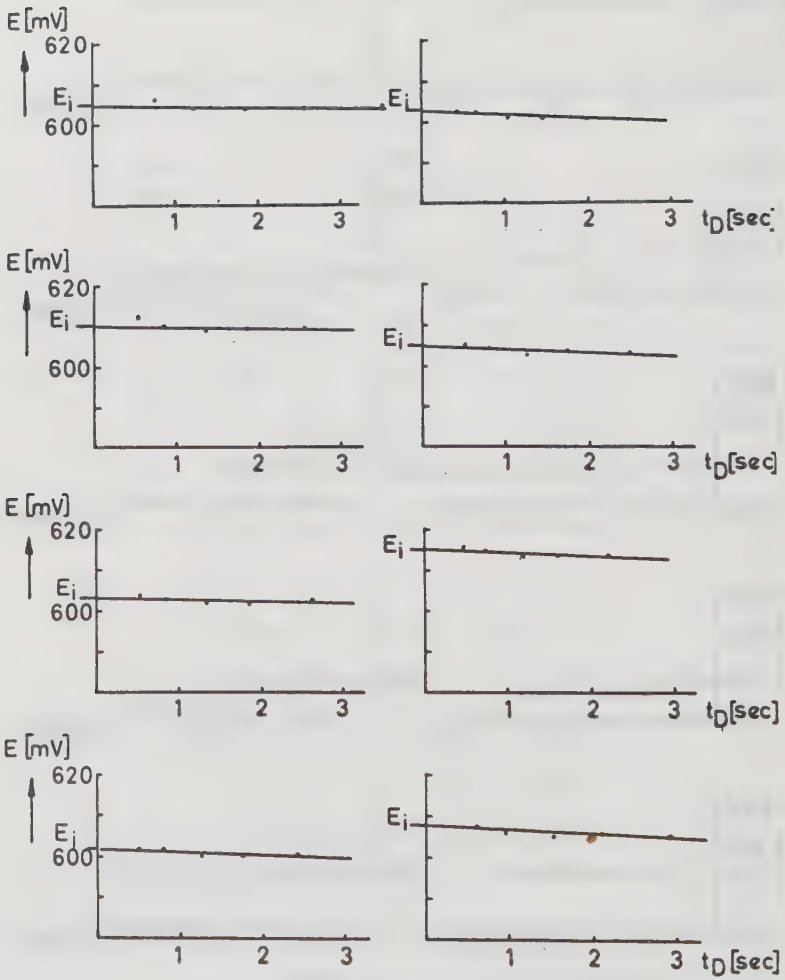


Abb. 45:  $E_i/t_D$ -Kurven von 3',4'-DIHYDROXY-FLAVON

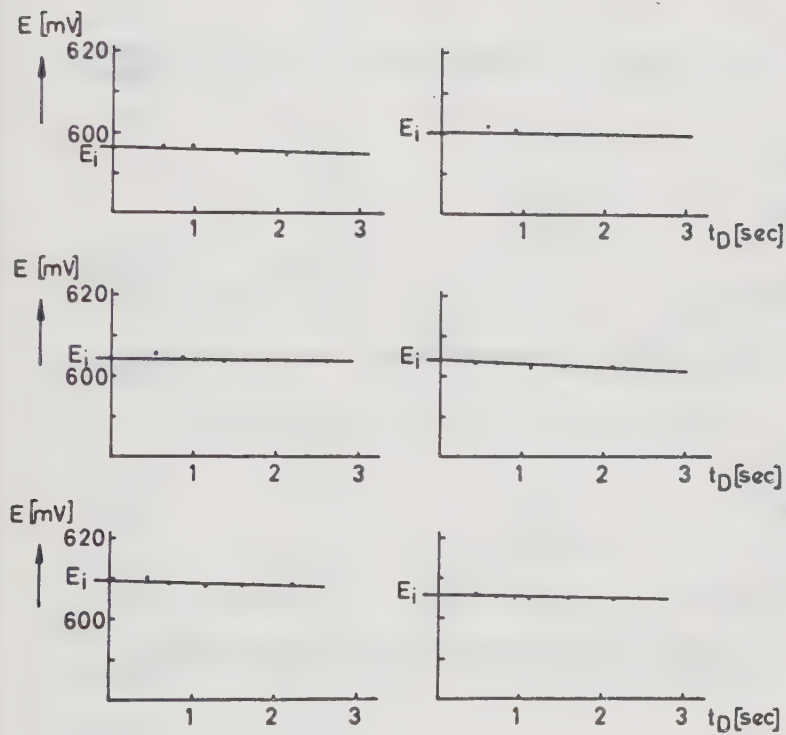


Abb. 45 (Fortsetzung:  $E_i/t_D$  Kurven von 3',4'-DIHYDROXY-FLAVON)

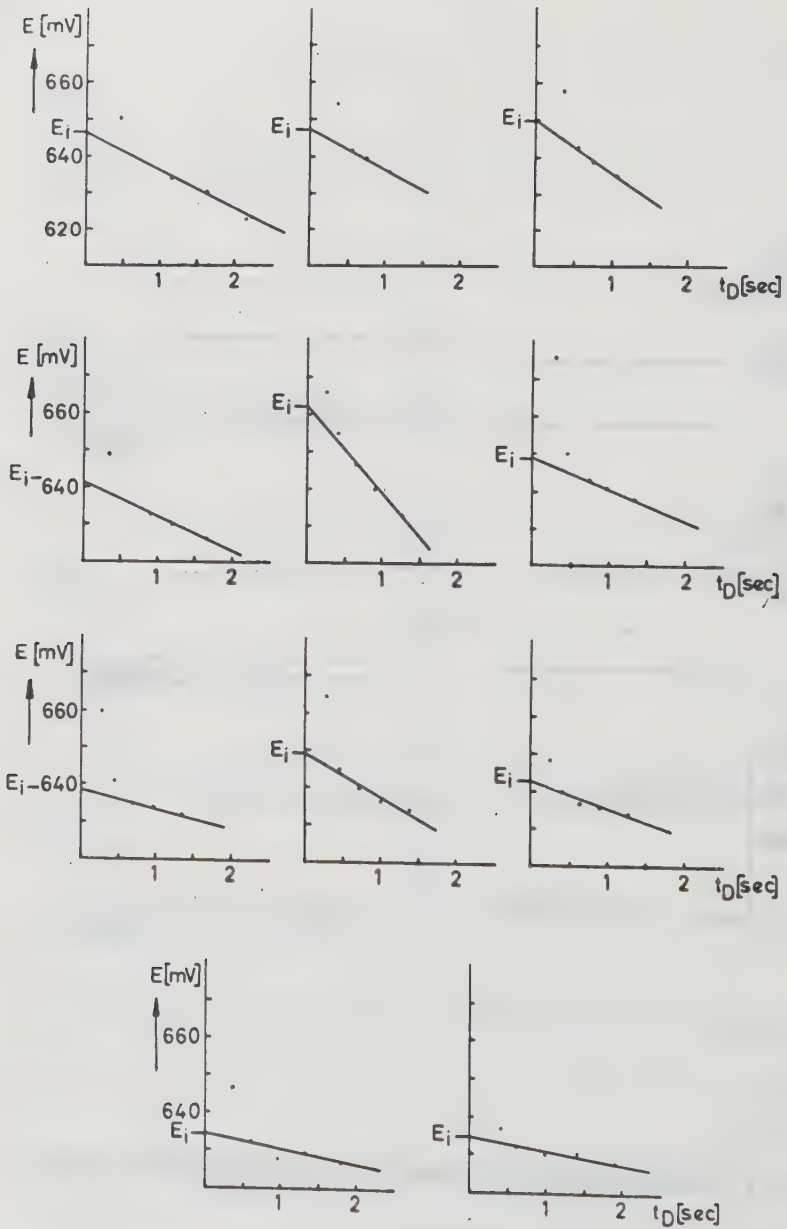


Abb. 46:  $E_i/t_D$ -Kurven von 3-BENZOYL-3',4'-DIHYDROXY-FLAVON (2)

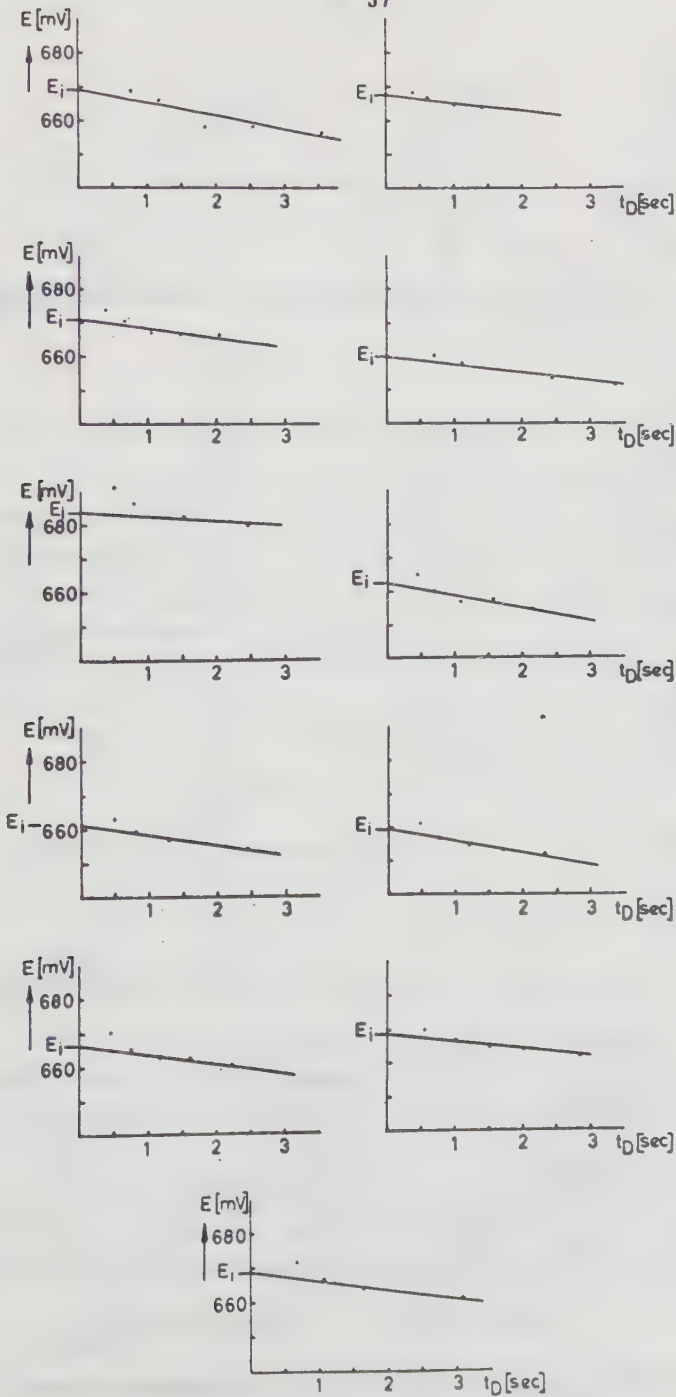


Abb. 47:  $E_i/t_D$ -Kurven von 3-Cyan-3',4'-dihydroxy-flavon (2b)

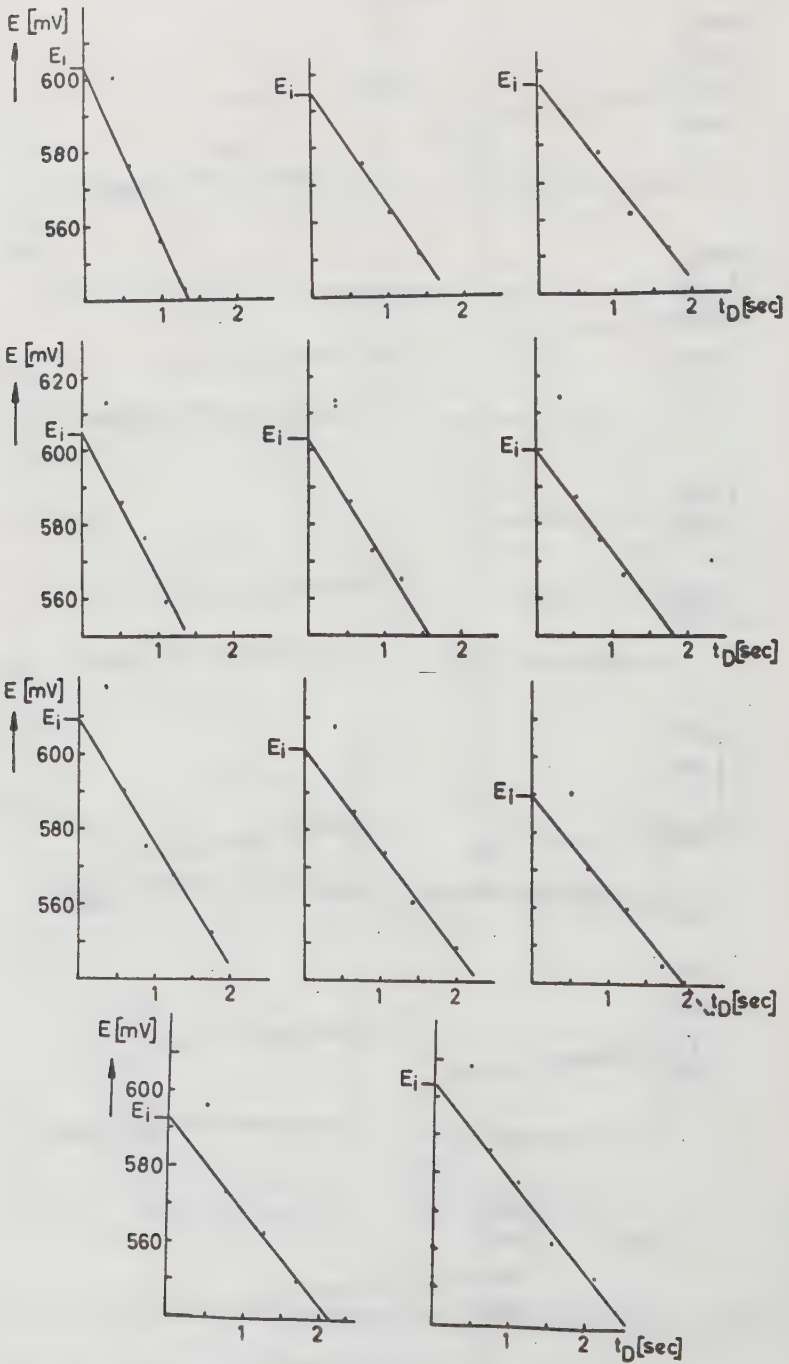


Abb. 48:  $E_i/t_D$ -Kurven für 3-Carbamoyl-3',4'-dihydroxy-flavon (2c)

$$E_M = 672,5 \text{ (mV)}$$

bestimmt. Mit diesem Wert berechnet sich das Normalpotential zu

$$E_O = 672,5 + 247,6 + 23,2 = 943,3 \text{ (mV)}$$

Eine zweite Meßreihe unter gleichen Bedingungen lieferte den Wert

$$E_O = 940,2 \text{ (mV)}.$$

#### 4.7.5. 3-Carbamoyl-3'.4'-dihydroxy-flavon (2c)

3-Carbamoyl-3'.4'-dihydroxy-flavonlösung: 594,70 mg **2c** (0,002 Mol = 594,54 mg) wurden zusammen mit 8,4 g LiCl in 400 ml Dioxan und 600 ml 5%iger wäßriger Schwefelsäure gelöst. Ein 1:1 Gemisch dieser Lösung mit der Oxidationslösung hatte den pH-Wert 0,40.

Die  $E_i/t_D$ -Kurven sind in der Abb. 48 wiedergegeben. Die Tabellen 6 und 10 mit den Meß- und Rechenergebnissen ergeben bei der Auswertung für das Mittelpunktspotential den Wert

$$E_M = 601,3 \text{ (mV)}$$

Damit erhält man für das Normalpotential

$$E_O = 601,3 + 247,6 + 23,2 = 872,1 \text{ (mV)}.$$

#### 4.7.6. Titrationsskurven

Setzt man in die Gleichung 4 die für die verschiedenen Verbindungen bestimmten Mittelpunktspotentiale und beliebige Werte für das Redoxverhältnis ein, so erhält man theoretische Werte für die Potentiale  $E_i$  zum Zeitpunkt des Mischens der beiden Lösungen (Redm und Oxm). Trägt man die Werte für  $E_i$  theor. in Abhängigkeit von R auf, so erhält man die in Abb. 49 dargestellten Kurven. Die durch Extrapolation aus den Meßwerten ermittelten Anfangspotentiale  $E_i$ , die

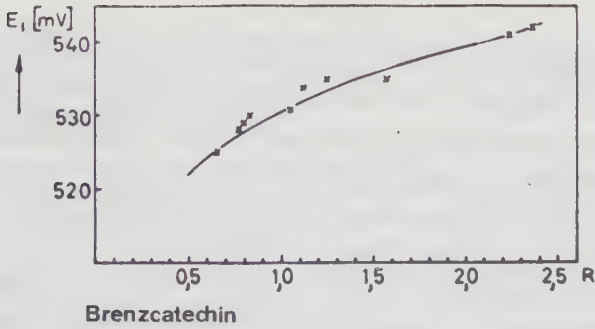
ebenfalls eingezeichnet sind, dürfen nur innerhalb der geschätzten Fehlergrenze der Meßmethode ( $\pm 10$ -15 mV) von diesen Kurven abweichen, wenn das jeweilige o-Chinon/Brenzcatechinderivat der NERNSTschen Gleichung gehorcht. Diese Bedingung ist für Brenzcatechin am besten erfüllt. Aber auch bei den Flavonen **2**, **2b** bzw. **2c** beträgt die maximale Abweichung der Meßpunkte von der theoretischen Kurve weniger als 10 mV.

#### 4.7.7. Diskussion der Meßergebnisse

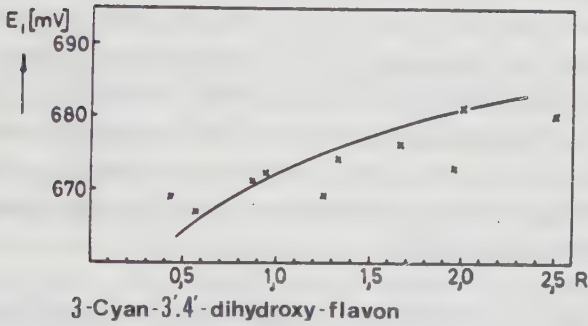
In der Tabelle 11 sind die Normalpotentiale der untersuchten Verbindungen und die Differenzen zu den Normalpotentialen von Brenzcatechin ( $\Delta_1 E$ ) bzw. 3',4'-Dihydroxy-flavon ( $\Delta_2 E$ ) zusammengefaßt. Aus den Spalten  $\Delta_1 E$  und  $\Delta_2 E$  lassen sich die Einflüsse der Substituenten auf die Redoxpotentiale ablesen.  $\Delta_1 E$  kennzeichnet den Einfluß der Chromonylreste auf das Redox-Potential des Brenzcatechins.  $\Delta_2 E$  gibt den Einfluß der Substituenten in 3-Stellung auf das Potential des 3',4'-Dihydroxy-flavons wieder.

|                                                  | $E_o$<br>(mV) | $\Delta_1 E$<br>(mV) | $\Delta_2 E$<br>(mV) |
|--------------------------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|
| Brenzcatechin                                    | 801,7         | ---                  | ---                  |
| 3',4'-Dihydrox-flavon                            | 878,8         | + 77,1               | ---                  |
| 3-Benzoyl-3',4'-dihydroxy-flavon ( <b>2</b> )    | 917,0         | +116,3               | + 38,3               |
| 3-Cyan-3',4'-dihydroxy-flavon ( <b>2b</b> )      | 942,0         | +140,3               | + 63,2               |
| 3-Carbamoyl-3',4'-dihydroxy-flavon ( <b>2c</b> ) | 872,1         | + 70,4               | - 6,7                |

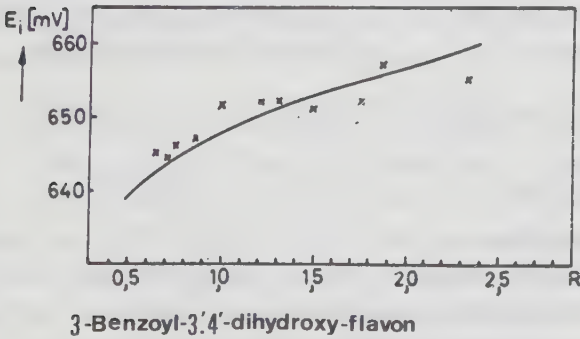
Tabelle 11: Vergleich der Normalpotentiale von **2**, **2b** und **2c** mit den Normalpotentialen von Brenzcatechin und 3',4'-Dihydroxy-flavon.



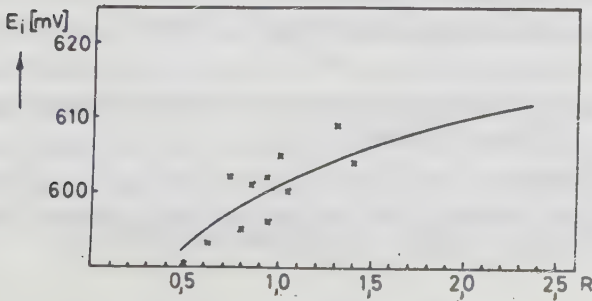
Brenzcatechin



3-Cyan-3'.4'-dihydroxy-flavon



3-Benzoyl-3'.4'-dihydroxy-flavon



3-Carbamoyl-3'.4'-dihydroxy-flavon

Am Redoxpotential des 3',4'-Dihydroxy-flavons läßt sich ablesen, daß der Chromonyl-(2)-rest das Potential des Brenzcatechins erhöht. Dieser Effekt kann auf den Einfluß der vinylogenen Carbonylgruppe in 4-Stellung zurückgeführt werden<sup>2)</sup>. Durch Einführung von Substituenten mit -M-Effekt in 3-Stellung des 3',4'-Dihydroxy-flavons wird das Redoxpotential weiter erhöht. Diese Substituenten sind wie die Carbonylgruppe in 4-Stellung über die C=C-Doppelbindung des Pyronringes mit dem Brenzcatechinrest konjugiert. Die Mesomerieeffekte beider Gruppen sind gleichgerichtet. Die stärkste Potentialerhöhung bewirkt erwartungsgemäß die Cyangruppe. Die Carbamoylgruppe beeinflußt dagegen das Redoxpotential des 3',4'-Dihydroxy-flavonsystems praktisch nicht. Bei der Säureamidgruppe findet schon innerhalb des Carbonylsubstituenten eine so weitgehende Aufrichtung der Doppelbindung statt, daß die -M-Wechselwirkung mit dem übrigen Doppelbindungssystem sehr eingeschränkt wird<sup>64)</sup>.

Als Maß der Beständigkeit der o-Chinone in Dioxan/Schwefelsäure kann die Steilheit der  $E = f(t_D)$ -Kurven, d.h. der Potentialabfall in Abhängigkeit von der Durchlaufzeit betrachtet werden.

Diese Werte sind in der Tabelle 12 zusammengefaßt:

| o-Chinon aus                            | c (mV/sec) |
|-----------------------------------------|------------|
| Brenzcatechin                           | 1,2        |
| 3',4'-Dihydroxy-flavon                  | 0,6        |
| 3-Benzoyl-3',4'-dihydroxy-flavon (2)    | 10,6       |
| 3-Cyan-3',4'-dihydroxy-flavon (2b)      | 2,9        |
| 3-Carbamoyl-3',4'-dihydroxy-flavon (2c) | 30,0       |

Tabelle 12: Potentialabfall der gemessenen o-Chinon/Brenzcatechinsysteme pro Sekunde.

64) H.A.STAAB: Einführung in die theoretische organische Chemie, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1964, S. 575

5. Versuche zur Isolierung bzw. zum Nachweis der aus den Dihydroxyflavonen 2 , 2b bzw. 2c und 3',4'-Dihydroxyflavon gebildeten o-Chinone

Nach der Messung der Redoxpotentiale sollten die bei der chemischen Oxidation der Verbindungen 2 , 2b bzw. 2c und 3',4'-Dihydroxyflavon gebildeten o-Chinone nach Möglichkeit in Substanz isoliert oder bei zu hoher Instabilität UV-spektroskopisch nachgewiesen werden.

5.1. Versuche zur Isolierung der Oxidationsprodukte

Zunächst wurden die Lösungen von je 200 mg 3',4'-Dihydroxyflavon 2 , 2b bzw. 2c in 100 ml gereinigtem und getrocknetem Dioxan mit jeweils 3 g Cer(IV)-Sulfat in 20 ml 5%iger Schwefelsäure versetzt und bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach einiger Zeit fielen aus den Lösungen dunkelgefärbte Substanzen aus. In den darüberstehenden Lösungen ließen sich dünnschichtchromatographisch bei allen vier untersuchten Dihydroxyflavonen neben der Ausgangsverbindung jeweils mehrere Produkte nachweisen.

Zur Isolierung der entstandenen Verbindungen wurden nach jeweils 1 Stunde, 30 Minuten bzw. 15 Minuten durch Zugabe von 500 ml Wasser alle organischen Verbindungen zusammen mit den Hydrolyseprodukten des überschüssigen Cer(IV)-Sulfat ausgefällt. Die organischen Verbindungen wurden aus den Niederschlägen mit 20 ml Aceton herausgelöst, wobei allerdings ein Teil der dunkelgefärbten Substanzen nicht wieder in Lösung ging. Die gelbbraungefärbten Acetonlösungen wurden dann entweder in die Siedehitze oder bei Raumtemperatur bis zur beginnenden Trübung mit Petroläther versetzt und dann bei Raumtemperatur, im Kühlschrank, im Eisbad bzw. im Eis/Kochsalz-Bad stehengelassen. In allen Fällen wurden wieder Gemische mehrerer Verbindungen ausgefällt. Alle Versuche, diese Gemische durch Wieder-

auflösen und erneutes Ausfällen bzw. durch Kristallisation aus polaren oder unpolaren Lösungsmitteln aufzutrennen und reine Verbindungen zu isolieren, blieben erfolglos. Nach jeder Operation ließ sich ein Teil der Fällungen nicht wieder auflösen. Temperaturerhöhung bei der Einwirkung von Cer(IV)-Sulfat auf die Lösungen der Dihydroxyflavone führte nur zu schnellerer und vermehrter Ausscheidung dunkelgefärbter, schwerlöslicher Produkte.

Analoge Oxidationsversuche wurden mit sauren Kaliumdichromatlösungen, mit wäßrigen Kaliumjodat- bzw. Kaliumhexacyanoferrat (III)-Lösungen, mit frisch gefälltem Silberoxid, mit aktivem Bleioxid nach KUHN und HAMMER<sup>65)</sup> bzw. Dichlor-dicyan-p-benzochinon durchgeführt. In allen Fällen wurden Produktgemische erhalten. Trennungsversuche wurden wie für die Oxidationsversuche mit Cer(IV)-Sulfat beschrieben, durchgeführt. Es gelang aber in keinem Fall, eine einheitliche Verbindung abzutrennen.

Die Oxidationsversuche zeigen, daß die aus den Dihydroxyflavonen vermutlich entstehenden o-Chinone instabil sind. Die dunkelgefärbten, schwerlöslichen Niederschläge entstehen wahrscheinlich durch Polymerisierung der primär gebildeten Flavon-o-chinone.

## 5.2. Die Absorptionsspektren der Oxidationslösungen

Da die Isolierung eines aus **2**, **2b** bzw. **2c** gebildeten o-Chinons oder eines einheitlichen Sekundärproduktes nicht gelang, untersuchte ich die Oxidationsgemische spektroskopisch. Viele o-Chinone zeigen eine schwache Absorptionsbande um 550 nm. Zwei weitere Banden treten im Bereich von 250-400 nm auf. Besonders stark absorbieren o-Chinone bei 400 nm<sup>4) 66)</sup>. In den Oxidationsgemischen

---

65) R.KUHN und I.HAMMER, Chem.Ber. 83, 413 (1950)

66) S.GOLDSCHMITT und F.GRAEF, Ber.dtsch.chem.Ges. 61, 1862 (1928)

vorliegende o-Chinone müßten sich also durch Absorptionsbanden in diesem Bereich nachweisen lassen. Die Flavone wurden zur Oxidation in reinem, trockenem Dioxan gelöst. Als Oxidationsmittel diente aktives, getrocknetes Bleidioxid<sup>65)</sup>, dessen Standardpotential mit +1,69 (V) fast so hoch wie das von Cer(IV) ist. Bleidioxid bietet den Vorteil, daß die Oxidation unter Ausschluß von Wasser und Säuren in Suspension durchgeführt werden kann. Überschüssiges Oxidationsmittel läßt sich nach Beendigung der Reaktion durch Filtrieren leicht entfernen.

Die Flavone wurden jeweils 15 Minuten lang mit aktivem Bleidioxid in Dioxan bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden die Lösungen filtriert und zur Messung des Absorptionsspektrums weiter mit Dioxan verdünnt<sup>+)</sup> . Die Messungen wurden dann so rasch wie möglich durchgeführt. In den Abb. 50, 51 und 52 sind die Absorptionsspektren der Dihydroxyflavone **2**, **2b** bzw. **2c** in Dioxan den Spektren ihrer Oxidationslösungen gegenübergestellt. Die Absorptionsspektren der Oxidationslösungen von **2b** und **2c** zeigen eine schwache Bande bei 460 nm. Im Spektrum der Oxidationslösung von **2c** fällt das ausgeprägte Maximum bei 390 nm auf. Das Oxidationsgemisch hat im Absorptionsspektrum eine Schulter bei 380 nm. Diese Spektraldaten deuten auf die Bildung von o-Chinonderivaten hin, zumal weder **2b** noch **2c** in Dioxan im Bereich oberhalb von 350 nm absorbieren. Allerdings wären die schwachen Banden bei 460 nm im Vergleich zu anderen o-Chinonen stark hypsochrom verschoben. LOTH und DIEDRICH<sup>2)</sup> fanden für das Quercetin-o-chinon eine schwache Bande bei 510 nm.

Über die in den Absorptionsspektren der Oxidationsgemische von **2b** bzw. **2c** im Bereich um 300 nm erscheinenden Maxima läßt sich keine Aussage machen, da die Ausgangsverbindungen selbst

---

+) Die Mengenverhältnisse Bleidioxid : Flavon und die Verdünnungen sind bei den Abbildungen der Spektren angegeben.

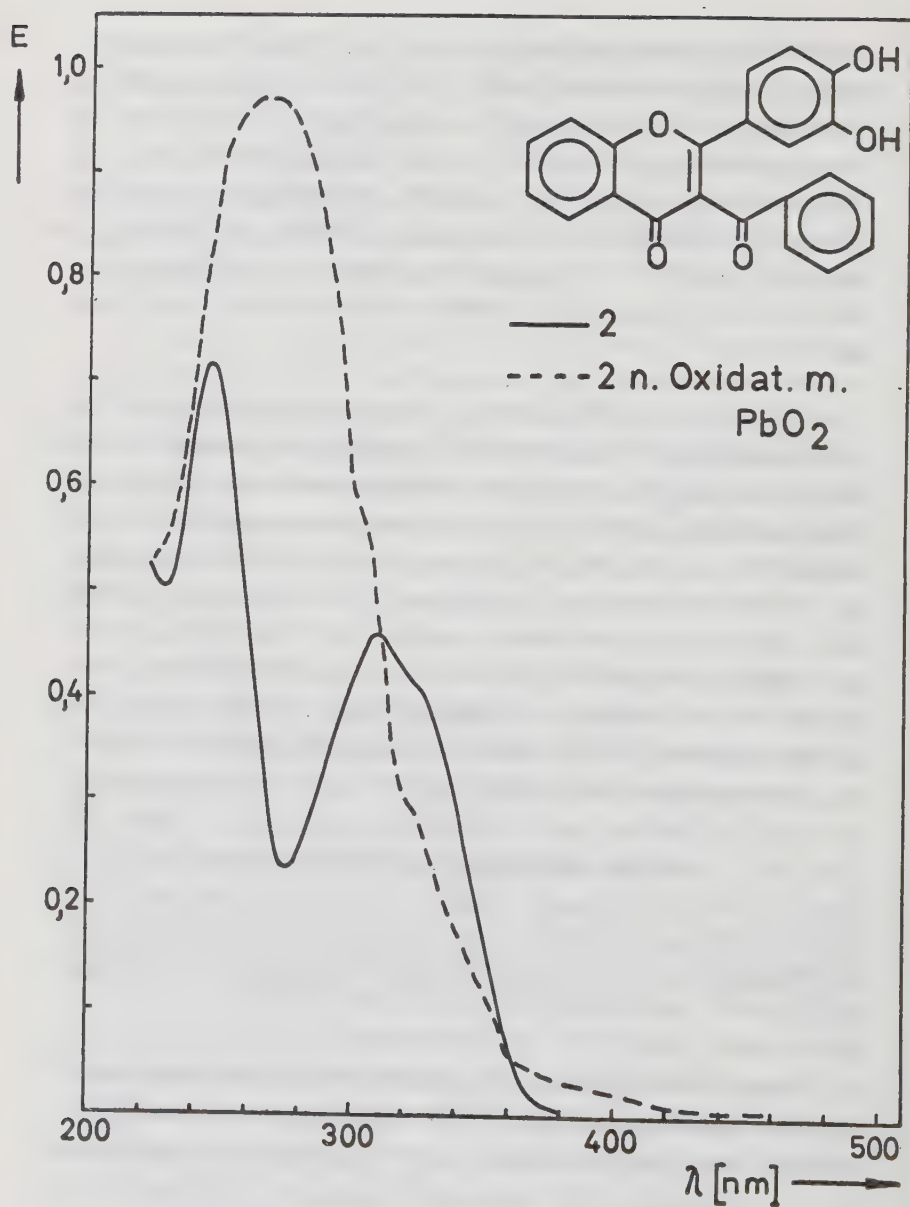


Abb. 50: 4,48 mg **2** in 500 ml Dioxan. Oxidationslösung: 1,8g **2** und 4g PbO<sub>2</sub> in 100 ml Dioxan; davon 5 ml auf 100 ml verdünnt

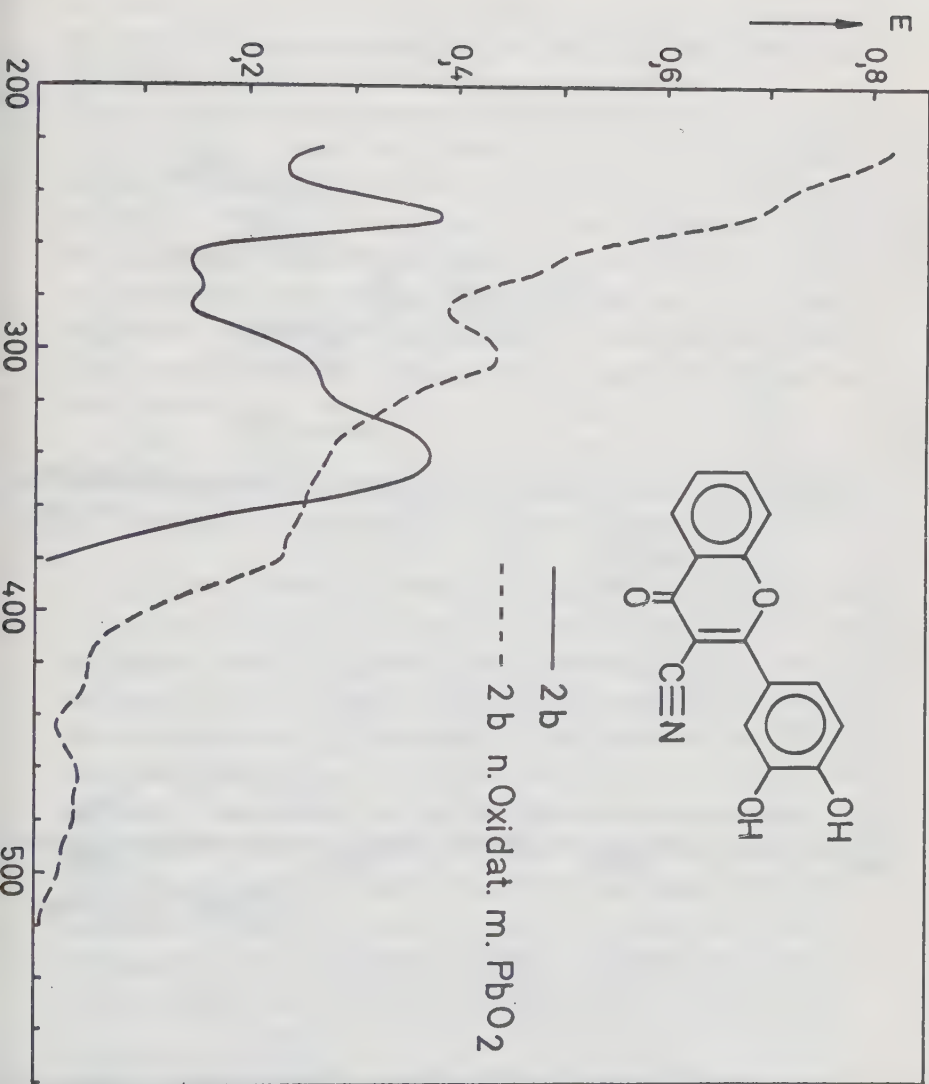


Abb. 51: 3,49 mg **2b** in 500 ml Dioxan. Oxidationslösung: 0,5g **2b** und 2g aktives PbO<sub>2</sub> in 100 ml Dioxan; 10 ml der filtrierten Lösung mit Dioxan auf das Zehnfache verdünnt

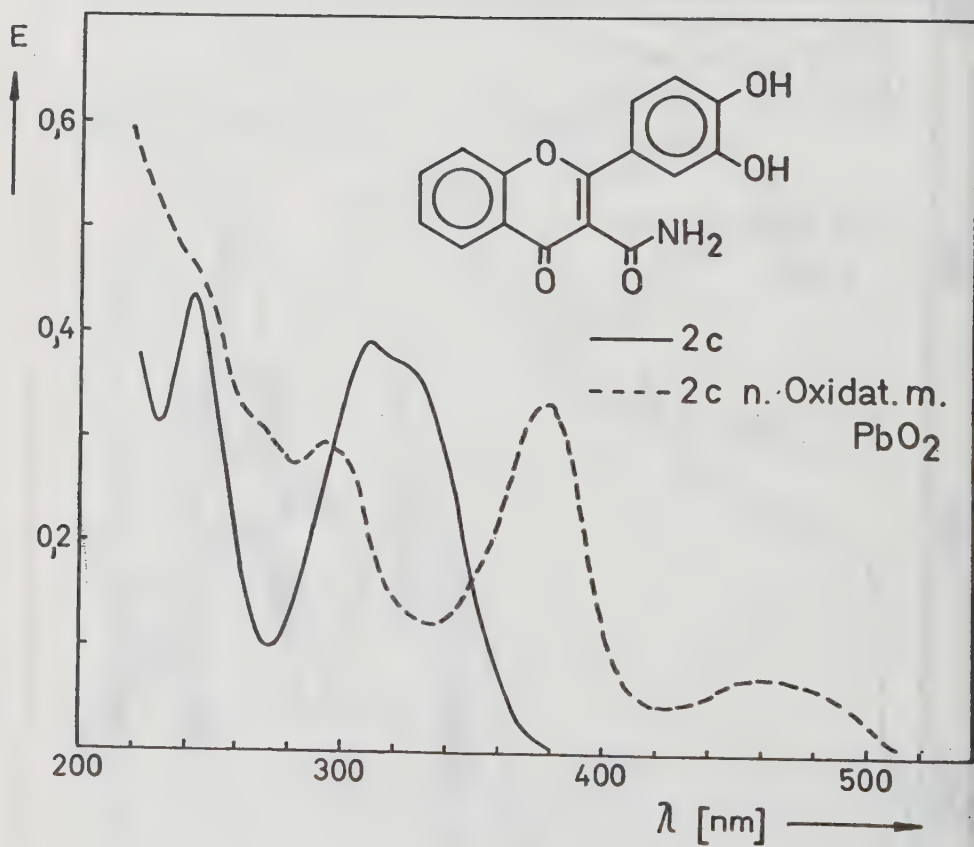


Abb. 52: 3,72 mg **2c** in 500 ml Dioxan. Oxidationslösung: 0,5g **2c** und 2g PbO<sub>2</sub> in 100 ml Dioxan; 10 ml der filtrierten Lösung auf das Fünfzehnfache verdünnt

in diesem Bereich absorbieren. Nach der Aufnahme der Spektren ließen sich die Ausgangsverbindungen **2b** und **2c** in den Oxidationsgemischen noch dünnschichtchromatographisch nachweisen.

Im Spektrum der Oxidationslösung von **2** fehlen die Maxima bei 390 und 460 nm. Die Lösung zeigt im Spektrum keine Absorption oberhalb von 370 nm<sup>++</sup>). Das Spektrum kommt vermutlich durch Überlagerung der Absorptionen mehrerer Verbindungen zustande, die auch dünnschichtchromatographisch nachzuweisen waren. Auch die eingesetzte Verbindung **2** war noch in der Lösung vorhanden. Dagegen schien das Oxidationsgemisch zum Zeitpunkt der UV-Messung kein Flavon-o-chinon mehr zu enthalten.

#### 6. Versuche zur Umwandlung der aus **2**, **2b**, **2c** bzw. 3',4'-Dihydroxy-flavon gebildeten o-Chinone in stabile Derivate

Da die Isolierung der aus den Dihydroxyflavonen bei der Oxidation entstandenen Flavon-o-chinone nicht gelang, versuchte ich, stabile Derivate dieser Verbindungen durch Umsetzung mit geeigneten Reaktionspartnern zu erhalten. Neben der Kondensation mit o-Phenylen-diamin sollten auch die nukleophilen 1,4-Additionen mit Benzolsulfinsäure nach HINSBERG und HIMMELSCHEIN<sup>3)</sup> bzw. von Cystein nach ROBERTS<sup>5)</sup> durchgeführt werden. Die Additionsversuche mit Cystein schienen auch im Hinblick auf Theorien zur Deutung der Enzymhemmenden Aktivität solcher Flavonoide interessant, die in der Lage sind, o-Chinone zu bilden. Hierbei wird angenommen, daß die Enzymhemmung durch Reaktion der Flavon-o-chinone mit Amino- oder SH-Gruppen im Proteinmolekül verursacht wird<sup>67)</sup>.

---

++) Bei allen untersuchten Flavonen wurden die Absorptionsspektren der Oxidationsgemische bis 600 nm aufgenommen.

67) K.BÖHM: Die Flavonoide, Editio Cantor KG - Aulendorf/Württ., S. 67

### 6.1. Kondensationsversuche mit o-Phenylendiamin

Die aus den Dihydroxyflavonen **2**, **2b** bzw. **2c** entstehenden o-Chinone würden bei einer Kondensation mit o-Phenylendiamin zu den entsprechenden Chromonyl-(2)-phenazinen **34**, **34b** bzw. **34c** reagieren (vgl. Abb. 53). 3'.4'-Dihydroxy-flavon sollte die entsprechende Verbindung mit R = H liefern.

Versuchsreihe: 0,5g **2**, **2b**, **2c** bzw. 3'.4'-Dihydroxy-flavon wurden in je 100 ml reinem, getrocknetem Dioxan gelöst. Die Lösungen wurden mit je 2 g frisch hergestelltem, bei Raumtemperatur über  $P_2O_5$  getrocknetem Bleidioxid versetzt und 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Die braunrot gefärbten Lösungen wurden dann vom überschüssigen Bleidioxid abfiltriert. Die Filtrate wurden jeweils mit Lösungen von 200 mg o-Phenylendiamin in 5 ml Eisessig vereinigt und nach Zugabe von frisch geglühtem Natriumsulfat 2 Tage lang verschlossen bei Raumtemperatur stehen gelassen. In dieser Zeit setzte sich bei allen Ansätzen ein braunschwarzer Niederschlag ab. Die überstehenden Lösungen waren gelbbraun gefärbt. Nach den Dünnschichtchromatogrammen enthielten die Lösungen jeweils mehrere Verbindungen, darunter die jeweilige Ausgangsverbindung.

Die Trennung der Substanzen wurde durch Verdünnen mit Petroläther bzw. Wasser bis zur beginnenden Trübung und anschließendes Kühlen auf 0° bzw. -15° versucht. Die so gefällten Fraktionen enthielten aber immer mehrere Verbindungen nebeneinander. Wiederauflösen und erneutes Fällern führten ebensowenig zum Erfolg wie Kristallisationsversuche aus Methanol, Äthanol, oder Butanol, aus verdünnter Essigsäure, aus Aceton bzw. Essigester.

Die zuerst ausgefallenen dunkelgefärbten Niederschläge waren in den meisten organischen Lösungsmitteln schwer- oder unlöslich und wurden nicht weiter untersucht.

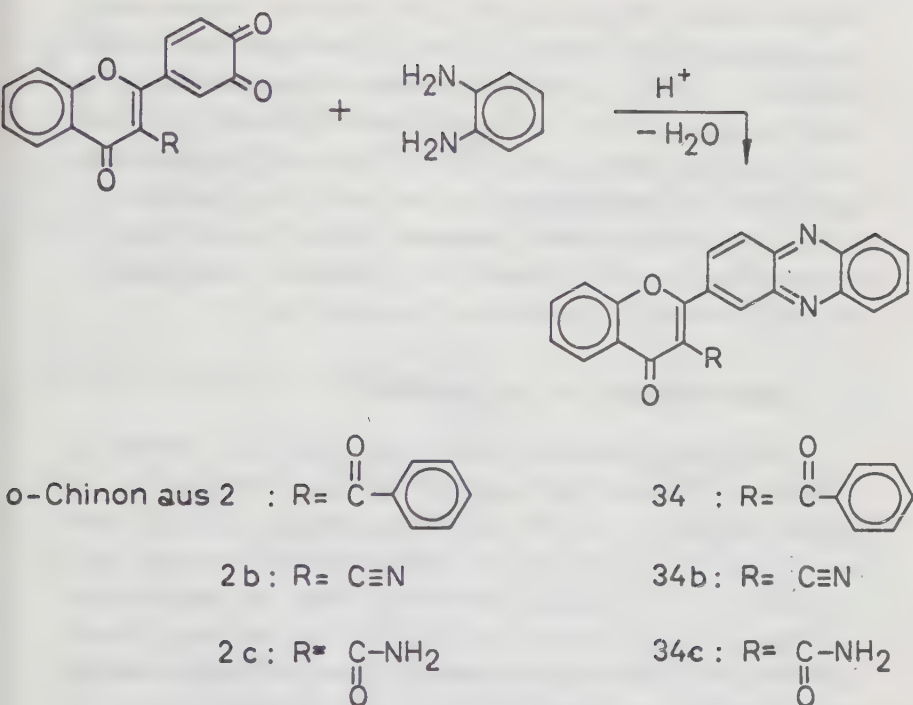


Abb. 53: Erwartete Bildung von Chromonyl-(2)-phenazinen bei der Kondensation der o-Chinonderivate aus 2, 2b bzw. 2c mit o-Phenylendiamin.

Analoge Kondensationsansätze wurden bei 0° aufbewahrt. In weiteren Ansätzen wurde das o-Phenyldiamin auch durch sein Hydrochlorid ersetzt. Auch in diesen Experimenten konnte bei analoger Aufarbeitung kein reines Produkt abgetrennt werden.

Es scheint, daß die Flavon-o-chinone hauptsächlich durch Sekundärreaktionen umgesetzt werden, bevor sie mit o-Phenylendiamin

reagieren können. Vielleicht werden aber auch die o-Chinone durch das o-Phenylendiamin reduziert, wobei die Hydroxyflavone zurückgebildet werden müßten. Diese Redox-Reaktion könnte aufgrund der hohen Redoxpotentiale der eingesetzten Dihydroxyflavone ein beträchtliches Ausmaß annehmen. Dafür sprechen auch die Dünnschichtchromatogramme der Reaktionsgemische, die jeweils die Ausgangsverbindung in hoher Konzentration anzeigten. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, daß die Oxidation der eingesetzten Dihydroxyflavone mit Bleidioxid nach 15 Minuten nicht quantitativ war.

## 6.2. Additionsversuche mit Benzolsulfinsäure

Das Benzolsulfinsäureanion greift als nukleophiler Partner o-Chinone unter Bildung entsprechender Dihydroxyphenylsulfone an. Die Reaktion mit den aus **2**, **2b** bzw. **2c** gebildeten o-Chinonen sollte nach dem in Abb. 54 dargestellten Reaktionsschema verlaufen. Das o-Chinon aus 3'.4'-Dihydroxy-flavon sollte analog die entsprechende Verbindung mit R = H liefern. Zur Oxidation der Dihydroxyflavone benutzte ich entweder analog LOTH und DIEDRICH<sup>2)</sup> 6%ige wäßrige Kaliumjodatlösung oder getrocknetes, aktives Bleidioxid nach KUHN und HAMMER<sup>65)</sup>.

Versuchsreihe 1: je 0,5g **2**, **2b**, **2c** bzw. 3'.4'-Dihydroxy-flavon wurden in 60 ml Eisessig gelöst. Diese Lösungen wurden tropfenweise unter Rühren mit je drei Milliliter einer 6%igen wäßrigen Kaliumjodatlösung bei Raumtemperatur versetzt. Die Lösungen färbten sich gelbbraun. Dann wurde tropfenweise eine 10%ige wäßrige Natriumbenzolsulfinatlösung zugegeben, wobei die Färbung der Lösungen auf hellgelb zurückging. Dieser Vorgang wurde so oft wiederholt, bis insgesamt 15 ml Kaliumjodat- und 10 ml Benzolsulfinatlösung zugegeben waren. Die Reaktionsgemische wurden dann in je 800 ml Wasser eingegossen. In allen vier Fällen fiel ein weißlich-gelber, flockiger Niederschlag. Die Filtrate ergaben beim Einengen am Umlauf-

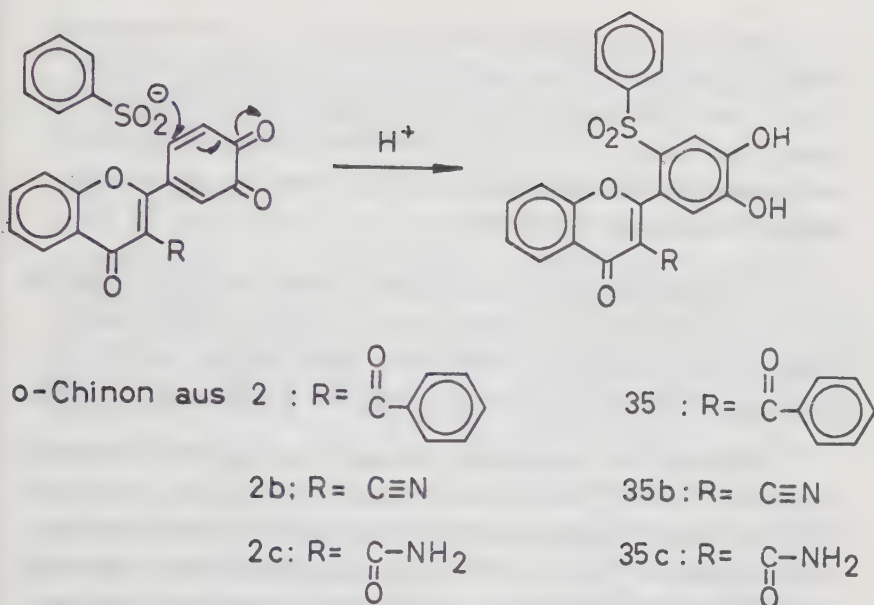


Abb. 54: Erwarteter Reaktionsverlauf bei der Addition von Benzolsulfinsäure an Flavon-o-chinone

verdampfer je einen weiteren Niederschlag. Die zuerst erhaltenen Niederschläge bestanden hauptsächlich aus den jeweils eingesetzten Dihydroxyflavonen. Die aus den Filtraten erhaltenen Niederschläge enthielten neben wenig Dihydroxyflavon jeweils mehrere andere Produkte. Darunter befanden sich jedesmal zwei Verbindungen, die auch bei der Reaktion von sauren Benzolsulfonatlösungen mit Kaliumjodat allein entstehen. Wahrscheinlich handelt es sich um Oxidationsprodukte der Benzolsulfinsäure, möglicherweise um Diphenyldisulfon und Benzolsulfonsäure.

Bei allen vier Ansätzen gelang es nicht, die Produktgemische durch fraktionierte Fällung aus Eisessig, Aceton oder Dioxan mit Wasser bzw. Petroläther in die Einzelkomponenten zu zerlegen. Es gelang nicht einmal, die in den ersten Niederschlägen angereicherten Ausgangsverbindungen durch Umkristallisieren von den schwefelhaltigen Verbindungen abzutrennen.

Auch im Dünnschichtchromatogram trennten sich die Substanzen so schlecht, daß über die genaue Anzahl der in den Reaktionsgemischen jeweils vorliegenden Verbindungen keine Aussage gemacht werden kann. Mindestens aber waren jeweils fünf Komponenten vorhanden.

Variation der Lösungsmittel (Dioxan-Eisessiggemische) und der Temperatur ( $0-100^{\circ}$ ) während der Oxidation der Dihydroxyflavone und der anschließenden Reaktion mit Benzolsulfinsäure lieferte keine besseren Ergebnisse. Es ist aber nicht auszuschließen, daß in den Reaktionsgemischen auch die gewünschten Phenylsulfonylderivate der eingesetzten Dihydroxyflavone enthalten waren. LOTH und DIEDRICH<sup>2)</sup> erhielten bei der analogen Umsetzung aus 6 g Quercetin nur 110 mg 6'-Phenylsulfonyl-quercetin. Die bei der Reaktion der o-Chinone aus **2**, **2b**, **2c** bzw. 3'.4'-Dihydroxy-flavon mit Benzolsulfinsäure zu erwartende Ausbeute an 6'-Phenylsulfonylderivaten dürfte daher nur gering sein. Das Auftreten von Oxidationsprodukten der Benzolsulfinsäure zeigt, daß möglicherweise die Flavon-o-chinone von der Benzolsulfinsäure reduziert werden. Die Additionsversuche wurden auch mit je 2g **2**, **2b**, **2c** bzw. 3'.4'-Dihydroxy-flavon durchgeführt, ohne daß aus den Reaktionsgemischen eine einheitliche Substanz isoliert werden konnte.

Bei der abwechselnden Zugabe von Kaliumjodat- und Benzolsulfinsäurelösung muß auch damit gerechnet werden, daß die Benzolsulfinsäure von überschüssigem Kaliumjodat oxidiert wird. Aus diesem Grunde wurde bei den Additionsversuchen mit Benzolsulfinsäure auch

getrocknetes, aktives Bleidioxid als Oxidationsmittel verwendet. Der Überschuß an Bleidioxid kann durch Filtrieren entfernt werden, bevor die Benzolsulfinsäure-lösung zugegeben wird.

Versuchsreihe 2: Je 0,5 g **2**, **2b**, **2c** bzw. 3'.4'-Dihydroxy-flavon wurden in jeweils 100 ml Dioxan gelöst. Die Lösungen wurden mit je 2 g getrocknetem, aktivem Bleidioxid 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde vom überschüssigem Bleidioxid abfiltriert. Die Filtrate wurden mit je 10 ml Eisessig angesäuert. Zu den gerührten Lösungen wurden je 10 ml 10%iger wäßriger Natriumbenzolsulfinatlösung zutropft. Fünf Minuten nach beendeter Zugabe der Benzolsulfinatlösung wurden die Gemische in je 100 ml Wasser eingegossen. Die ausgefallenen gelben bis braungelben Niederschläge wurden gesammelt. Die Filtrate lieferten beim Einengen am Umlaufverdampfer je einen weiteren Niederschlag. Alle Niederschläge bestanden aus mehreren Komponenten. Dünnschichtchromatographisch konnten die eingesetzten Flavone und Benzolsulfinsäure nachgewiesen werden. Alle Versuche, die Gemische durch fraktioniertes Fälln zu trennen, schlugen fehl. Dihydroxyflavone zeigen nur eine geringe Neigung zur Kristallisation aus Substanzgemischen, wie ich häufig beobachten konnte.

### 6.3. Additionsversuche mit Cystein

Wie das Benzolsulfinsäureanion kann auch die SH-Gruppe im Cystein mit o-Chinonen eine nukleophile 1.4-Additionsreaktion eingehen. Im Falle der aus den Dihydroxyflavonen **2**, **2b** bzw. **2c** gebildeten o-Chinone müßten die in Abb. 55 wiedergegebenen Additionsverbindungen **36**, **36b** bzw. **36c** entstehen. Aus 3'.4'-Dihydroxyflavon sollte das entsprechende Derivat mit R = H dargestellt werden.

Versuchsreihe: Je 0,5g **2**, **2b**, **2c** bzw. 3'.4'-Dihydroxy-flavon

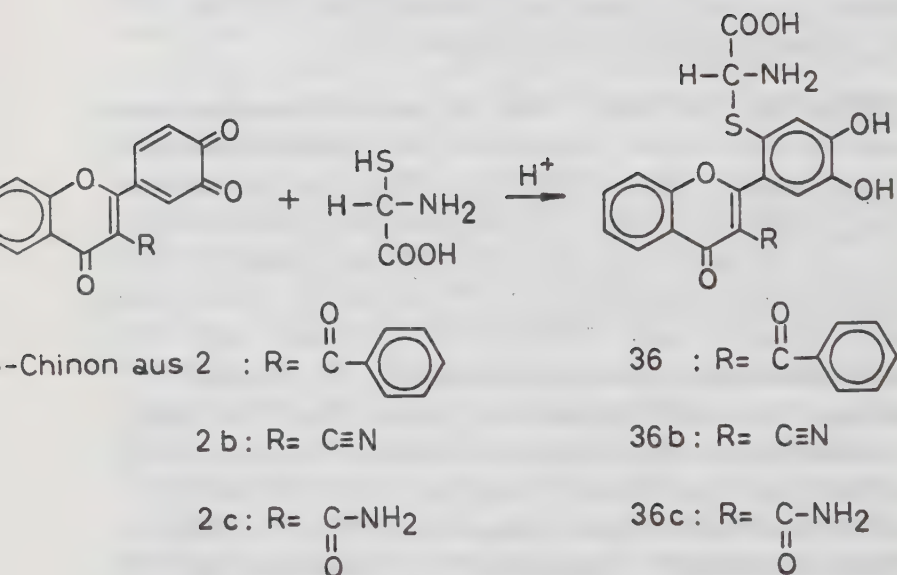


Abb. 55: Geplante Addition von Cystein an die aus den Dihydroxyflavonen **2**, **2b** bzw. **2c** gebildeten o-Chinone

wurden in jeweils 100 ml reinem, getrocknetem Dioxan gelöst. Die Lösungen wurden mit je 2 g getrocknetem, aktivem Bleidioxid 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Bleidioxid wurde abfiltriert und die braunroten Filtrate jeweils mit den Lösungen von 250 mg DL-Cystein in 10 ml Eisessig vereinigt. Nach 30 Minuten langem Rühren bei Raumtemperatur wurden die Gemische in je 500 ml Wasser gegossen. Die entstehenden Niederschläge wurden abfiltriert und die Filtrate am Umlaufverdampfer bis zur Trockne eingedampft. Die Fällungen und die Verdampfungsrückstände wurden dünn-schichtchromatographisch untersucht und erwiesen sich als Substanz-

gemische, in denen nur die eingesetzten Dihydroxyflavone und Cystin identifiziert werden konnten. Versuche zur Isolierung der einzelnen Komponenten durch Fällung oder Kristallisation wie für die Kondensationsversuche mit o-Phenylendiamin beschrieben, blieben auch hier erfolglos.

#### 6.4. Diskussion der Oxidations- und Additionsversuche

Aus den erfolglosen Versuchen, die aus den Flavonen **2**, **2b**, **2c** bzw. 3'.4'-Dihydroxy-flavon bei der Oxidation wahrscheinlich entstehenden o-Chinone in Substanz zu isolieren bzw. in stabile Anfangsprodukte umzuwandeln, läßt sich ablesen, daß die o-Chinone vermutlich keine hohe Konzentrationen in den Lösungen erreichen. Sie scheinen vielmehr durch rasche Sekundärreaktionen umgesetzt zu werden. Hierfür kommen vermutlich in erster Linie Dimerisierungen und Polymerisierungen in betracht. Weiterhin scheinen Additionsreaktionen mit Benzolsulfinsäure bzw. Cystein bei Flavon-o-chinonen wenig begünstigt zu sein. Dafür sprechen auch die Untersuchungen von LOTH und DIEDRICH<sup>2)</sup>, die aus 6 g Quercetin bzw. 6,6 g Rutin nur 110 mg 6'-Phenylsulfonyl-quercetin bzw. 150 mg 6'-Phenylsulfonyl-rutin erhielten. Das Auftreten von Oxidationsprodukten der Benzolsulfinsäure bzw. des Cysteins zeigt, daß vermutlich die Flavon-o-chinone auch von diesen Reaktionspartnern reduziert werden.

Damit erscheint es zweifelhaft, ob sich die enzymhemmende Aktivität natürlicher Flavonoide durch die Addition von Flavon-o-chinonen an SH- oder Aminogruppen der Proteine erklären läßt<sup>67)</sup>. Darüberhinaus stellt sich auch die Frage, ob bei den relativ hohen Redoxpotentialen von Dihydroxyflavon/Flavon-o-chinon-Systemen (Quercetin:  $E_o = 742$  mV; 3'.4'-Dihydroxy-flavon:  $E_o = 878,8$  mV) in vivo die Gleichgewichte überhaupt stark zur Seite der o-Chinone verschoben werden können.

EXPERIMENTELLER TEIL

| <u>Inhalt:</u>                                        | <u>Seite</u> |
|-------------------------------------------------------|--------------|
| Allgemeine Angaben                                    | 121          |
| Beschreibung der Versuche                             | 122          |
| o-Benzloxy-acetophenon                                | 122          |
| o-Hydroxy-dibenzoyl-methan                            | 122          |
| 3-Benzoyl-3',4'-dimethoxy-flavanon (4)                | 122          |
| 3-Benzoyl-3',4'-dimethoxy-flavon (3)                  | 123          |
| Verbindung 5                                          | 123          |
| Diacetylderivat von 5 (5a)                            | 124          |
| 3-Benzoyl-3',4'-dihydroxy-flavon (2)                  | 125          |
| 3-Benzoyl-3',4'-diacetoxy-flavon (6)                  | 126          |
| o-Benzylloxy-benzaldehyd                              | 126          |
| o-Benzylloxy- $\beta$ -nitro-styrol (32)              | 126          |
| 1-Nitro-1,2-dibrom-2-(2-benzylloxy-phenyl)-äthan (33) | 127          |
| $\beta$ -Brom- $\beta$ -nitro-o-benzylloxy-styrol     | 127          |
| 3-Nitro-4-hydroxy-cumarin                             | 128          |
| o-Hydroxy- $\beta$ -nitro-acetophenon (24)            | 128          |
| o-Benzylloxy-phenyl-nitromethyl-carbinol              | 128          |
| o-Benzylloxy- $\beta$ -nitro-acetophenon              | 128          |
| o-Benzylloxy-phenyl- $\beta$ -nitro-styryl-ke-ton     | 128          |
| 3-Nitro-flavanon                                      | 129          |
| 3-Nitro-flavon                                        | 129          |
| o-Formyl-phenoxy-essigsäure                           | 129          |
| 2-Hydroxy-benzal-acetophenon                          | 129          |
| 2-Acetoxy-benzal-acetophenon                          | 130          |
| 2-Acetoxy-benzal-acetophenon-dibromid                 | 130          |
| 2-Benzoyl-cumaron                                     | 130          |
| Benzo-[b]-furan                                       | 130          |
| 2,3-Dihydro-2,3-dibrom-benzo-[b]-furan                | 131          |
| 2-Brom-benzo-[b]-furan                                | 131          |
| 2-Nitro-benzo-[b]-furan                               | 131          |

|                                                                                 |     |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2, 3-Dihydro-2hydroxy-imino-3-oxo-benzo-[b]-furan ( 31 )                        | 131 |
| 2-Acetoxy-imino-3-oxo-2, 3-dihydro-benzo-[b]-furan ( 25 = 30 )                  | 132 |
| 2-Benzoyloxy-imino-3-oxo-2, 3-dihydro-benzo-[b]-furan ( 27 )                    | 132 |
| 2-Veratroxyloxy-imino-3-oxo-2, 3-dihydro-benzo-[b]-furan ( 26 )                 | 133 |
| 2-[3, 4-Dibenzyloxy-benzoyloxy-imino]-3-oxo-2, 3-dihydro-benzo-[b]-furan ( 29 ) | 133 |
| Veratrumsäureanhydrid                                                           | 134 |
| 3, 4-Dihydroxy-benzoesäure-methylester                                          | 134 |
| 3, 4-Dibenzyloxy-benzoesäure-methylester                                        | 135 |
| 3, 4-Dibenzyloxy-benzoesäure                                                    | 135 |
| 3, 4-Dibenzyloxy-benzoesäure-anhydrid ( 28 )                                    | 135 |
| Saurer Abbau von 25 (= 30)                                                      | 135 |
| Saurer Abbau von 27                                                             | 136 |
| Saurer Abbau von 26                                                             | 136 |
| Saurer Abbau von 29                                                             | 136 |
| Hydrolyse von 25 (= 30) mit Natronlauge                                         | 136 |
| Hydrolyse von 27 mit Natronlauge                                                | 137 |
| Hydrolyse von 26 mit Natronlauge                                                | 137 |
| Hydrolyse von 29 mit Natronlauge                                                | 137 |
| 2, 3-Dihydro-2, 3-dioxo-benzo-[b]-furan-dioxim                                  | 137 |
| Umsetzung von 26 mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure                         | 137 |
| Umsetzung von 29 mit Pyridinhydrochlorid                                        | 138 |
| Umsetzung von 29 mit konzentrierter Salzsäure und Acetanhydrid                  | 138 |
| Hydrierung von 29 an 10%iger Pd-Kohle                                           | 138 |
| Umsetzung von 26 mit $\text{SnCl}_2$ und konzentrierter Salzsäure               | 139 |
| o-Veratroxyloxy-acetophenon                                                     | 139 |
| o-Hydroxy-benzoyl-veratroyl-methan ( 11 )                                       | 139 |
| 3-Veratroyl-chromon ( 12 )                                                      | 140 |
| 3-Cyan-3', 4'-dimethoxy-flavon ( 10 )                                           | 140 |
| 3-Cyan-3', 4'-dihydroxy-flavon ( 2b )                                           | 141 |
| 3-Cyan-3', 4'-diacetoxy-flavon ( 17 )                                           | 142 |

3-Carbamoyl-3',4'-dimethoxy-flavon (18)

142

3-Carbamoyl-3',4'-dihydroxy-flavon (2c)

143

### Allgemeine Angaben:

Schmelzpunkte: Lindström-Gerät, nicht korrigiert (in °C).

UV-Spektren: Zeiss-Photometer M 4 Q II (in den angegebenen Lösungsmitteln).

IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237 und 241 (in KBr).

NMR-Spektren: Varian-Gerät A 60 A (Tetramethylsilan als innerer Standard; in den angegebenen Lösungsmitteln), chemische Verschiebung in ppm ( $\delta$ -Skala).

Molekulargewichte: Mechrolab Vapor Pressure Osmometer 301 A (in den angegebenen Lösungsmitteln).

Analysen: Mikroanalysen wurden im Pharmazeutischen Institut der FU und teilweise vom Mikroanalytischen Laboratorium I. Beetz, Kronach/OFR. durchgeführt.

Dünnschicht-Chromatographie: Es wurden Glasplatten mit Kieselgel GF<sub>254</sub> "Merk" (ca. 0,25 mm Schichtdicke) verwendet. Zur Entwicklung diente das Gemisch Toluol : Ameisensäure-äthylester : Ameisensäure (5 : 4 : 1) (v/v/v). Die einzelnen Substanzflecken wurden beim Betrachten unter der UV-Lampe (254 nm) sichtbar.

Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf einmal umkristallisierte und getrocknete Reaktionsprodukte. Es wurden keine Versuche unternommen, die Ausbeuten der Reaktionen zu optimieren.

# BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

## o-Benzoyloxy-acetophenon<sup>68)</sup>

wurde aus o-Hydroxy-acetophenon und Benzoylchlorid in heißem Pyridin dargestellt. Farblose Kristalle aus Äthanol durch Kühlen auf 0°, Schmp. 85-87° (Lit.-Schmp. 87-88°)<sup>68)</sup>. Ausbeute 95%.

## o-Hydroxy-dibenzoyl-methan<sup>69)</sup>

entstand aus o-Benzoyloxy-acetophenon und KOH-Pulver in siedendem Pyridin. Aus Methanol gelbe Prismen, Schmp. 117-119° (Lit.-Schmp. 121°)<sup>69)</sup>. Ausbeute 65%.

## 3-Benzoyl-3',4'-dimethoxy-flavanon (4)

Methode A: Nach BAKER und GLOCKLING<sup>9)</sup> aus 48 g (0,2 Mol) o-Hydroxy-dibenzoyl-methan und 34 g (0,2 Mol) Veratrumaldehyd in 600 ml siedendem Äthanol in Gegenwart von 2 ml Piperidin; farblose Nadeln aus Äthanol und aus Benzol/Ligroin, Schmp. 138-139° (Lit.-Schmp. 153-154°)<sup>9)</sup>. Ausbeute 63,5 g = 83,0%.

Methode B: 6 g (0,025 Mol) o-Hydroxy-dibenzoyl-methan werden mit 4,15 g Veratrumaldehyd (1 Val) in 100 ml absolutem Pyridin in Gegenwart von 220 mg Piperidin (1/10 Val) 2 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Die abgekühlte Lösung wird auf 100 ml konzentrierte Salzsäure und 1000 g Eis gegossen. Der Niederschlag wird nach zweistündigem Stehen abgesaugt. Aus Äthanol und aus Benzol/Ligroin farblose Nadeln, Schmp. 138-139° (nach Trocknen über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> im Vakuum bei 80°). Ausbeute 4,1 g = 43,9%.

NMR-Spektrum siehe Abb. 4

UV (Methanol; c = 1,12 mg/100 ml) :  $\lambda$  max 252, 280 (sh), 320, 360 nm

IR (KBr):  $\nu$  C=O 1670 und 1695/cm.

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (388,4)

68) W. BAKER, J. chem. Soc. (London) 1933, 1381

69) N. V. NOWLAN, P. A. SLAVIN und T. S. WHEELER, J. chem. Soc. (London) 1950, 340

Ber. C 74,21% H 5,29%

Gef. C 74,22% H 5,09%

Mol. Gew. 372; 378 (Aceton)

**4** löst sich in siedendem Äthanol in Gegenwart von verdünnter Natronlauge mit gelber Farbe. Nach Ansäuern mit Salzsäure fällt **4** schon bei pH 7,5 unverändert wieder aus.

### 3-Benzoyl-3',4'-dimethoxy-flavon (3)<sup>9)</sup>

10 g **4** wurden mit 20 g Selendioxid in 300 ml Amylalkohol unter Rückfluß 12 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde vom ausgeschiedenen Selen abfiltriert und am Umlaufverdampfer eingedampft. Aus Äthanol und aus Benzol/Ligroin farblose Kristalle, Schmp. 167-168° nach Trocknen über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> im Vakuum bei 100° (Lit.-Schmp. 165°<sup>9)</sup>). Ausbeute 7,1 g = 71%.

UV (Methanol; c = 4,83 mg/500 ml):  $\lambda$  max 330-320 (sh), 312, 246 nm.

IR (KBr):  $\nu$  C=O-Benzoyl 1670;  $\nu$  C=O-Ringcarbonyl 1630; Phenyl und  $\nu$  C=C-Pyronring 1614 und 1593/cm.

NMR- (DMSO-d<sub>6</sub>) : A- und B-Ring 6,9-8,2 ppm (12H, m); OCH<sub>3</sub> 3,6 (3H, s) 3,77 (3H, s) ppm.

C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> (386,4) Ber. C 74,55% H 4,69%

Gef. C 74,60% H 4,36%

Mol. Gew. 377; 384 (Aceton)

### Verbindung 5

Methode A: 10 g **3** wurden in einem Gemisch von 70 ml Acetanhydrid und 135 ml Eisessig gelöst. Nach Zugabe von 100 ml Jodwasserstoffsäure (d 1,7) wurde das Gemisch in einem 1l Rundkolben mit aufgesetzter RASCHIGG-Kolonnen und Destillationsbrücke unter Rückfluß gekocht. Die Temperatur wurde so gehalten, daß gebildetes Methyljodid mit einem Teil der Lösungsmittel über die RASCHIGG-Kolonnen abdestillieren konnte. Nach einer Stunde wurde die Lösung in 1500 ml

10%ige  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung gegossen und der gelbe, flockige Niederschlag abgesaugt. Die Substanz löste sich nur in Dimethylformamid schon bei Raumtemperatur gut. In Methanol, Äthanol bzw. Aceton ist die Verbindung nur sehr wenig löslich. Diese Lösungen fluoreszieren stark bläulich-violett. Aus Dimethylformamid läßt sich die Substanz durch Zugabe von Wasser ausflocken. Aus Pyridin/Äthanol kristallisierte **5** nach mehrtägigem Stehen in Form schwachgelber Kristalle aus. Die Substanz zeigt keinen Schmelzpunkt, sondern zersetzt sich bei  $300\text{--}315^\circ$  unter Schwarzfärbung (Sintern ab  $195^\circ$ ). Ausbeute 9,1 g. UV-, IR- bzw. NMR-Spektrum siehe Abb. 9, 5 bzw. 7.

Gef. C 76,42% 76,93% H 4,57% 4,16%

Die für **2** berechneten Werte sind:

C 73,74% H 3,94%

Für die Summenformel  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{O}_4$  ergeben sich die Werte:

C 77,26% H 4,13%.

Methode B: 4,5 g des mehrfach umkristallisierten Diacetylderivates **5a** werden in 20 ml Methanol suspendiert und nach Zugabe von 7 ml 10%iger wäßriger Natronlauge auf dem Wasserbad erhitzt. **5a** geht dabei unter Rotfärbung in Lösung. Nach 3 Minuten werden der Lösung 20 ml Wasser zugesetzt. Man kocht anschließend 5 Minuten lang unter Rückfluß und säuert nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit 5 ml konzentrierter Salzsäure an. Es wurden 3,5 g gelbes Pulver erhalten.

#### Diacetylderivat von **5** (**5a**)

4,2 g **5** werden mit 200 ml Acetanhydrid und 20 g wasserfreiem Natriumacetat 1 Stunde lang unter Rückfluß gekocht. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung wurde mit 300 ml Wasser verdünnt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp.  $228\text{--}229^\circ$ . Ausbeute 4,7 g.

UV (Methanol;  $c=3,58$  mg/300 ml) :  $\lambda$  max 252, 296 (sh), 304, 366, 373 (sh), 425 (sh) nm.

IR:  $\nu$  C=O-Acetyl 1775;  $\nu$  C=O-Ringcarbonyl 1645; Phenyl und  $\nu$  C=C-Pyronring 1615/cm.

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\text{OCOCH}_3$  2,27 (3H, s), 2,33 (3H, s) ppm; 5,2 ppm (1H, s)

Phenylkerne 7,25-8,2 ppm (11H, m).

Gef. C 72,95% 73,21% H 4,48% 4,55%

Die für 6 berechneten Werte sind:

C 70,58% H 4,10%

Für die Summenformel  $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{O}_6$  ergeben sich die Werte:

C 73,55% H 4,22%

Mol. Gew. 452; 455 (Aceton)

6 hat das Mol. Gew. 442.

### 3-Benzoyl-3',4'-dihydroxy-flavon (2)

7 g **3** werden in 150 ml Methylenchlorid gelöst. Die mit einer Aceton/Trockeneis-Mischung gekühlte Lösung wird mit 25 g Bortribromid versetzt. Das Gemisch färbt sich sofort tiefrot. Man läßt 1 Stunde lang bei  $-40^\circ$  bis  $-50^\circ$  stehen und rührt die Lösung dann, bis sie sich auf Raumtemperatur erwärmt hat. Durch vorsichtiges Zutropfen von Wasser wird überschüssiges Bortribromid hydrolysiert. Dabei fällt eine gelbliche Substanz aus. Man wäscht mit viel Wasser aus, um Borsäure zu entfernen. Aus Äthanol schwachgelbe Nadeln, Schmp.  $247-249^\circ$  unter Zersetzung. Ausbeute 6,05 g = 93,2%.

UV-, IR- bzw. NMR-Spektrum siehe Abb. 10, 6 bzw. 8.

$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{O}_5$  (358,3) Ber. C 73,74% H 3,94%

Gef. C 73,39% 73,96% H 4,22% 4,42%

Mol. Gew. 338; 355 (Aceton)

3-Benzöyl-3'.4'-diacetoxy-flavon (6)

1 g **2** wird mit 5 g wasserfreiem Natriumacetat und 50 ml Acetanhydrid 1 Stunde lang zum Sieden erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wird in 300 ml Wasser gegossen. Aus der gerührten Suspension fällt nach Hydrolyse des überschüssigen Acetanhydrids eine farblose Substanz aus, die auf einer Nutsche gesammelt und gut mit Wasser gewaschen wird. Aus Methanol farblose Nadeln, Schmp.  $174^{\circ}$ . Ausbeute 1,1 g = 90,0%.

UV (Methanol; c = 5,53 mg/500 ml):  $\lambda_{\text{max}}$  294, 253 nm.

IR (KBr):  $\nu$  C=O-Acetyl 1775;  $\nu$  C=O-Benzöyl 1670;  $\nu$  C=O-Ringcarbonyl 1635; Phenyl und  $\nu$  C=C-Pyronring 1620, 1610 und 1595/cm.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): A- und B-Ring 7,4-8,2 ppm (12H, m); OCOCH<sub>3</sub> 2,27 ppm (6H, s).

C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub> (442,4) Ber. C 70,58% H 4,10%

Gef. C 70,59% H 4,51%

Mol. Gew. 438; 451 (Aceton)

o-Benzylloxy-benzaldehyd<sup>70)</sup>

wird aus 80 g Salicylaldehyd, 16 g Natrium und 92 g Benzylchlorid in 200 ml siedendem Äthanol erhalten. Farblose Kristalle aus Petroläther, Schmp.  $46^{\circ}$  (Lit. Schmp.  $46-48^{\circ}$ )<sup>70)</sup>. Ausbeute 76,5 g = ca. 55%.

o-Benzylloxy- $\beta$ -nitrostyrol (32)

Analog einer Vorschrift von GAIRAUD und LAPPIN<sup>71)</sup> werden 5 g Salicyl-aldehyd-benzyläther mit 5 ml Nitromethan und 2 g Ammoniumacetat in 20 ml Eisessig unter Rückfluß 2 Stunden lang gekocht. Das abgekühlte Gemisch wird auf viel Eis gegossen. Der gelbbraune, amorphe Niederschlag wird in Eisessig gelöst und durch Zugabe von Wasser erneut ausgefällt. Darauf kristallisiert die Verbindung aus Äthanol unter Kühlen auf  $0^{\circ}$  in Gestalt hellgelber, feiner Nadeln,

70) J. NIIMI, Yakugaku Zasshi 80, 451 (1960)

71) C. B. GAIRAUD und G. R. LAPPIN, J. Org. Chem. 18, 3 (1953)

Schmp.  $71^{\circ}$ . Ausbeute 5,9 g = 98,1%.

IR (KBr): Phenyl 3055, 3030, 1600, 1500;  $\nu$  C=C 3150, 1620; Nitro  $\nu_{as}$  1510  $\nu_s$  1330/cm.

$C_{15}H_{13}NO_3$  (255,3)      Ber. C 70,57% H 5,13% N 5,49%  
                                  Gef. C 70,54% H 5,00% N 5,51%  
                                  Mol. Gew. 246; 247 (Chloroform)

1-Nitro-1,2-dibrom-2-(2-benzyloxy-phenyl)-äthan<sup>+</sup> (33)

Analog einer Vorschrift von REICHERT und KOCH<sup>58)</sup> werden 2,5 g 32 mit 2 g Brom in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff 3 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird am Umlaufverdampfer abgezogen. Das verbleibende gelblich-weiße Öl wird beim Verreiben mit Ligroin fest. Aus Methanol werden nach Kühlen farblose Kristalle erhalten, Schmp.  $77-78^{\circ}$ . Ausbeute 2,8 g = 67,5%.

IR (KBr): Phenyl 3060, 3020, 1600, 1500; Nitro  $\nu_{as}$  1560,  $\nu_s$  1340/cm.

$C_{15}H_{13}Br_2NO_3$  (451)

Ber. C 43,40% H 3,13% Br 38,50% N 3,37%  
   Gef. C 43,26% H 3,05% Br 38,62% N 3,29%

$\beta$ -Brom- $\beta$ -nitro-o-benzyloxy-styrol<sup>+</sup>

Analog einer Vorschrift von REICHERT und KOCH<sup>58)</sup> werden 6,8 g 33 in 50 ml trockenem Äthanol heiß gelöst. Dazu gibt man teilweise unter heftigem Schütteln eine heiße Lösung von 2,2 g getrocknetem Kaliumacetat in 40 ml trockenem Äthanol. Nach kurzem Aufkochen saugt man heiß vom ausgefallenem Kaliumbromid ab, kühlt das Filtrat mit einer Eis/Kochsalz-Mischung und fällt durch vorsichtigem Zusatz von Wasser. Das ausgeschiedene gelbe Öl wird mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Calciumchlorid wird das

+) Diese Verbindungen haben einen hohen Dampfdruck. Sie reizen die Schleimhäute sehr stark und rufen auf der Haut intensive Schmerzen hervor. Sie lassen sich mit Wasser nur schwer abwaschen.

Lösungsmittel am Umlaufverdampfer bei Raumtemperatur abgezogen. Das zurückbleibende Öl wird durch Verreiben mit Ligroin fest. Aus wenig Äthanol bei  $0^{\circ}$  bzw. viel heißem Ligroin werden gelbe Kristalle erhalten, Schmp.  $37-40^{\circ}$ . Ausbeute 3,25 g.

Die Substanz ließ sich im Vakuum über  $P_2O_5$  nicht trocknen und konnte wegen ihrer geringen Kristallisationsneigung nicht ganz rein erhalten werden.

### 3-Nitro-4-hydroxy-cumarin<sup>40)</sup>

entsteht durch Nitrieren von 4-Hydroxy-cumarin mit konzentrierter Salpetersäure in Eisessig, Schmp.  $174^{\circ}$  unter Zersetzung (Lit. - Schmp.  $177^{\circ}$  unter Zersetzung)<sup>40)</sup>. Ausbeute 81,7%.

### o-Hydroxy- $\beta$ -nitro-acetophenon (24)<sup>40)</sup>

wird durch Reaktion von 3-Nitro-4-hydroxy-cumarin mit 5%iger wäßriger Natronlauge erhalten. Aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp.  $106^{\circ}$  (Lit. Schmp.  $106-107^{\circ}$ )<sup>40)</sup>. Ausbeute 74,1%.

### o-Benzyl-oxy-phenyl-nitromethyl-carbinol<sup>37)</sup>

Aus o-Benzyl-oxy-benzaldehyd und Nitromethan mit Natriummethylat in Äther/Methanol bei  $-5^{\circ}$ . Aus Methanol farblose Nadeln, Schmp.  $65-66^{\circ}$  (Lit. - Schmp.  $65-66^{\circ}$ )<sup>37)</sup>. Ausbeute 83%.

### o-Benzyl-oxy- $\beta$ -nitro-acetophenon<sup>37)</sup>

bildet sich aus o-Benzyl-oxy-phenyl-nitromethyl-carbinol und Kaliumdichromat in Dioxan/Schwefelsäure bei  $55-60^{\circ}$ . Aus Methanol farblose Kristalle, Schmp.  $84-85^{\circ}$  (Lit. - Schmp.  $84-85^{\circ}$ )<sup>37)</sup>. Ausbeute 51%.

### o-Benzyl-oxy-phenyl- $\beta$ -nitro-styryl-keton<sup>37)</sup>

wird aus dem Benzyl-oxy-nitroacetophenon und Benzaldehyd in siedendem trockenem Benzol in Gegenwart von  $\beta$ -Alanin und Eisessig am

Wasserabscheider dargestellt. Nach Einengen und Kühlen auf  $-5^{\circ}$  farblose Kristalle, Schmp.  $150-151^{\circ}$  (Lit.-Schmp.  $151-152^{\circ}$ )<sup>37)</sup>. Ausbeute 86,4%.

### 3-Nitro-flavanon<sup>37)</sup>

Aus dem Nitrobenzyloxychalkon und konzentrierter Salzsäure in Eisessig auf dem siedendem Wasserbad. Aus Äthanol gelbe Nadeln, Schmp.  $137-138^{\circ}$  (Lit.-Schmp.  $137,5-138^{\circ}$ )<sup>37)</sup>. Ausbeute 31,3%. NMR-Spektrum vgl. Abb. 28.

### 3-Nitro-flavon<sup>39)</sup>

Aus dem Flavanon in siedendem, trockenem Pyridin durch Zutropfen von Brom. Nach Gießen auf Eis/Salzsäure aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp.  $141-142^{\circ}$  (Lit.-Schmp.  $141-142^{\circ}$ )<sup>39)</sup>. Ausbeute 25,2%. UV- bzw. IR-Spektrum vgl. Abb. 38 bzw. 32.

### o-Formyl-phenoxy-essigsäure<sup>45)</sup>

122 g Salicylaldehyd und 94,5 g Monochloressigsäure werden in einer Porzellanschale auf dem Wasserbad verschmolzen. Dann gibt man 427 g Natronlauge (d 1,2) unter Rühren zu. Nach halbstündigem Rühren löst man in heißem Wasser und fällt mit verdünnter HCl. Aus heißem Wasser gelbe Blättchen, Schmp.  $132^{\circ}$  (Lit.-Schmp.  $132^{\circ}$ )<sup>45)</sup>, Ausbeute 35 g = 19,44%.

### 2-Hydroxy-benzal-acetophenon<sup>47)</sup>

41 g Salicylaldehyd und 40 g Acetophenon werden in 46 g Äthanol gelöst. Man setzt 14 g NaOH in wenig Wasser zu und läßt 10 Stunden lang stehen. Dann wird in viel Wasser gelöst und filtriert. Aus dem angesäuerten Filtrat fällt das gewünschte Produkt. Nach erneutem Lösen in verdünnter Natronlauge und Füllen mit Salzsäure aus verdünntem Äthanol gelbe Blättchen, Schmp.  $153-155^{\circ}$  unter Zersetzung (Lit.-Schmp.  $153-155^{\circ}$  unter Zersetzung)<sup>47)</sup>. Ausbeute 33 g = 46,48%.

2-Acetoxy-benzal-acetophenon<sup>47)</sup>

entsteht aus 100 g 2-Hydroxy-benzal-acetophenon und 30 g wasserfreiem Natriumacetat in 300 g siedendem Acetanhydrid. Aus verdünntem Äthanol fast farblose Blättchen, Schmp.  $68^{\circ}$  (Lit.-Schmp.  $68-69^{\circ}$ )<sup>47)</sup>. Ausbeute 105 g = 88,6%.

2-Acetoxy-benzal-acetophenon-dibromid<sup>47)</sup>

wird aus 105 g 2-Acetoxy-benzal-acetophenon und 63 g Brom in 800 ml Tetrachlorkohlenstoff erhalten. Aus Äthanol fast farblose Nadeln, Schmp.  $133-134^{\circ}$  (Lit.-Schmp.  $134-135^{\circ}$ )<sup>47)</sup>. Ausbeute 80 g = 47,6%.

2-Benzoyl-cumaron<sup>48)</sup>

80 g 2-Acetoxy-benzal-acetophenon-dibromid in Äthanol werden mit konzentrierter Kalilauge versetzt. Nach fünf Minuten verdünnt man mit viel Wasser und säuert an. Aus Äthanol schwachgelbe Kristalle, Schmp.  $91-92^{\circ}$  (Lit.-Schmp.  $91^{\circ}$ )<sup>48)</sup>. Ausbeute 30 g = 72%.

Benzo-[b]-furan

Methode A: Nach RÖSSING<sup>46)</sup> durch dreistündiges Kochen von 70 g o-Formyl-phenoxy-essigsäure mit 320 g wasserfreiem Natriumacetat in 350 g Acetanhydrid. Aus der mit viel Wasser verdünnten und mit NaOH alkalisch gemachten Lösung wird Benzo-[b]-furan mit Wasserdampf übergetrieben. Man extrahiert mit Äther, trocknet über Calciumchlorid und destilliert bis  $173^{\circ}$ . Ausbeute 10 g = 21,8%.

Methode B: Nach KOSTANECKI und TAMBOR<sup>48)</sup> werden 30 g 2-Benzoyl-cumaron mit 270 g 33%iger Kalilauge eingedampft. Mit dem Wasserdampf geht ein farbloses Öl über, das mit Äther extrahiert wird. Nach Trocknen über Calciumchlorid destilliert man bis  $172^{\circ}$ . Ausbeute 14 g = 87,5%.

2, 3-Dihydro-2, 3-dibrom-benzo-[b]-furan<sup>50)</sup>

Aus 10 g Benzo-[b]-furan und 13,6 g Brom in 60 ml Tetrachlorkohlenstoff unterhalb von  $-10^{\circ}$ . Aus Chloroform farblose Kristalle, Schmp.  $88^{\circ}$  (Lit.-Schmp.  $88^{\circ}$ )<sup>50)</sup>. Ausbeute 14 g = 59,4%.

2-Brom-benzo-[b]-furan<sup>49)</sup>

Aus 20 g Dibromid durch trockene Destillation bis  $225^{\circ}$ . Das abdestillierte Öl wird mit konzentrierter Natriumcarbonatlösung erwärmt und geschüttelt und dann der Wasserdampfdestillation unterworfen. Nach Extraktion mit Äther, Trocknen und Eindampfen wird fraktioniert, Sp.  $220-228^{\circ}$  (Lit.-Sp.  $221-223^{\circ}$ )<sup>49)</sup>. Ausbeute 14 g = 94%.

2-Nitro-benzo-[b]-furan<sup>49)</sup>

10 g 2-Brom-benzo-[b]-furan werden in einer Kristallisierschale in dünner Schicht ausgebreitet. Man bringt diese Schale unter eine Glasglocke neben ein Becherglas mit konzentrierter Salpetersäure, in das von Zeit zu Zeit 5-10 g Natriumnitrit eingetragen werden. Dabei werden jedesmal die stark bromhaltigen Dämpfe unter der Glasglocke ausgeblasen. Nach etwa 60 Minuten ist das Öl zu Kristallen erstarrt. Man beläßt über Nacht unter der Glocke und verreibt dann mit wenig Äthanol. Aus Methanol fast farblose Kristalle, Schmp.  $131^{\circ}$  (Lit.-Schmp.  $134^{\circ}$  wenn völlig bromfrei)<sup>49)</sup>. Ausbeute 5 g = 60,3%.

2, 3-Dihydro-2-hydroxy-imino-3-oxo-benzo-[b]-furan (31)<sup>49)</sup>

5 g 2-Nitro-benzo-[b]-furan werden in 60 g trockenem Äthanol unter Erhitzen gelöst. Unter Schütteln läßt man auf Zimmertemperatur abkühlen, wobei ein Teil der Verbindung wieder ausfällt. Eine Lösung von 5 g Natrium in 60 g trockenem Äthanol gibt man zu dieser Suspension. Unter schwacher Erwärmung entsteht eine dunkelrote Lösung, die man nach 5-6 Stunden mit der zehnfachen Menge Wasser verdünnt. Anschließend wird mit Äther mehrfach geschüttelt, angesäuert und die trübe Lösung dann erschöpfend mit Äther extrahiert.

Der Ätherrückstand wird mit viel Wasser und etwas Tierkohle gekocht. Aus heißem Wasser bzw. aus Benzol farblose Nadeln, Schmp.  $171^{\circ}$  (Lit.-Schmp.  $172^{\circ}$ )<sup>49)</sup>, Ausbeute 2,4 g = 48%.

2-Acetoxy-imino-3-oxo-2,3-dihydro-benzo-[b]-furan (25 = 30)

Methode A: 0,5 g **31** werden mit 10 ml Acetanhydrid und 10 ml trockenem Pyridin über Nacht im Kühlschrank stehen gelassen. Die ausgefallenen langen, gelben Nadeln werden mit Wasser gewaschen. Aus verdünntem Äthanol gelbe Nadeln. Nach Trocknen im Vakuum über  $P_2O_5$  bei  $100^{\circ}$  Schmp.  $181-182^{\circ}$  unter Zersetzung. Ausbeute 0,52 g = 82,6%.

Methode B: 6 g Nitroacetophenon **24** werden in 15 ml trockenem Pyridin gelöst. Bei der Zugabe von 10 ml Acetanhydrid färbt sich die Lösung unter starkem Erwärmen und kurzem Aufsieden dunkelrot. Aus der abgekühlten Lösung scheiden sich nach einiger Zeit gelbe Nadeln aus. Aus verdünntem Äthanol gelbe Nadeln; nach Trocknen über  $P_2O_5$  im Vakuum bei  $100^{\circ}$  Schmp.  $181-182^{\circ}$  unter Zersetzung (Lit.-Schmp.  $178^{\circ}$ )<sup>44)</sup> bzw.  $181-182^{\circ}$  unter Zersetzung<sup>40)</sup>, Ausbeute 3,1 g = 45,6%.

IR- bzw. NMR-Spektrum vgl. Abb. 34 bzw. 35.

Der Mischschmelzpunkt der nach Methode A und B erhaltenen Proben beträgt  $181-182^{\circ}$  unter Zersetzung.

2-Benzoyloxy-imino-3-oxo-2,3-dihydro-benzo-[b]-furan (27)

Methode A: 0,5 g Oxim **31** und 1 g Benzoesäureanhydrid werden in 10 ml trockenem Pyridin ca. 20 Stunden im Kühlschrank stehen gelassen. Anschließend gießt man auf Eis/Salzsäure und kristallisiert aus Äthanol um; gelbliche Nadeln, Schmp.  $195-197^{\circ}$  unter Zersetzung. Ausbeute 0,66 g = 80,5%.

Methode B: 2 g Nitroacetophenon **24** werden mit 4 g Benzoesäureanhydrid in 30 ml trockenem Pyridin im Kühlschrank 6 Stunden lang

stehen gelassen. Man gießt auf Eis/Salzsäure und kristallisiert aus Äthanol um; schwachgelbe Nadeln, Schmp.  $194-196^{\circ}$  unter Zersetzung. Ausbeute  $0,48\text{ g} = 24,6\%$ .

UV- bzw. IR-Spektrum vgl. Abb. 37 bzw. 36.

|                                                |           |              |        |   |       |   |       |
|------------------------------------------------|-----------|--------------|--------|---|-------|---|-------|
| $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NO}_4$ (267, 25) | Ber.      | C            | 67,41% | H | 3,36% | N | 5,24% |
|                                                | Gef.      | C            | 67,05% | H | 4,04% | N | 5,31% |
|                                                | Mol. Gew. | 263 (Aceton) |        |   |       |   |       |

Der Mischschmelzpunkt der nach Methode A bzw. B erhaltenen Proben beträgt  $195^{\circ}$ .

### 2-Veratroxyloxy-imino-3-oxo-2.3-dihydro-benzo-[b]-furan (26)

Methode A:  $0,5\text{ g}$  **31** werden mit  $1,5\text{ g}$  Veratrumsäureanhydrid in  $10\text{ ml}$  trockenem Pyridin gelöst und über Nacht im Kühlschrank belassen. Der fast farblose Niederschlag wird abfiltriert und mit wenig Wasser gewaschen. Aus Eisessig gelbe Nadeln, Schmp.  $239^{\circ}$  unter Zersetzung. Ausbeute  $0,82\text{ g} = 82\%$ .

Methode B:  $6\text{ g}$  Nitrohydroxyacetophenon **24** und  $17,4\text{ g}$  Veratrumsäureanhydrid werden über Nacht in  $50\text{ ml}$  trockenem Pyridin stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden aus Eisessig umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Schmp.  $239-240^{\circ}$  unter Zersetzung. Ausbeute  $2,5\text{ g} = 23,1\%$ .

UV-, IR- bzw. NMR-Spektrum siehe Abb. 33, 30 bzw. 29.

|                                                  |      |   |        |   |       |   |       |
|--------------------------------------------------|------|---|--------|---|-------|---|-------|
| $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_6$ (327, 3) | Ber. | C | 62,72% | H | 4,00% | N | 4,28% |
|                                                  | Gef. | C | 62,20% | H | 4,34% | N | 4,33% |

Der Mischschmelzpunkt der nach Methode A und B erhaltenen Proben beträgt  $239^{\circ}$  unter Zersetzung.

### 2-[3.4-Dibenzoyloxy-benzoyloxy-imino]-3-oxo-2.3-dihydro-benzo-[b]-furan (29)

$2\text{ g}$  **24** werden mit  $13\text{ g}$  Anhydrid **28** in  $130\text{ ml}$  trockenem Benzol

in Gegenwart von 1,5 ml Triäthylamin 12 Stunden lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird dann am Umlaufverdampfer eingedampft und der schwachgelbe Rückstand mit Äthanol ausgekocht. Der in Äthanol nicht lösliche Anteil kristallisiert aus Eisessig in Form schöner gelber Nadeln, Schmp. 172-173°. Ausbeute 1,1 g = 20,75%.

UV (Methanol; c = 5,99 mg/500 ml):  $\lambda_{\max}$  263, 290-295 (sh), 330-340 nm.

IR (KBr):  $\nu$  C=O-Estercarbonyl 1750;  $\nu$  C=O-Ringcarbonyl 1730;  $\nu$  C=N 1665/cm.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Methylenprotonen 5,25 ppm (4H, s); aromatische Protonen 7,1-8,0 ppm (17H, m).

|                            |      |   |        |   |       |   |       |
|----------------------------|------|---|--------|---|-------|---|-------|
| $C_{29}H_{21}NO_6$ (478,5) | Ber. | C | 72,64% | H | 4,41% | N | 2,92% |
|                            | Gef. | C | 72,91% | H | 4,48% | N | 2,80% |
| Mol. Gew. 474 (Aceton)     |      |   |        |   |       |   |       |

### Veratrumsäureanhydrid

wird nach ALLAN und Robinson<sup>72)</sup> durch Zugabe von 94,5 ml trockenem Pyridin zur Lösung von 64,5 g Veratroylchlorid in 486 ml Äther erhalten. Nach zweieinhalb Stunden werden kleine Eissstücke zugefügt. Eine kleine Menge Anhydrid fällt aus und wird abgesaugt. Die Ätherschicht wird mit verdünnter Salzsäure mehrfach gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus Essigsäureäthylester farblose Prismen, Schmp. 124° (Lit.-Schmp. 124-125°)<sup>72)</sup>. Ausbeute 43,8 g.

### 3,4-Dihydroxy-benzoesäure-methylester<sup>73)</sup>

wird aus Protocatechusäure und mit HCL-Gas gesättigtem Methanol bei Raumtemperatur erhalten, Schmp. 133° (Lit.-Schmp. 134-135°)<sup>73)</sup>.

72) J. ALLAN und R. ROBINSON, J. chem. Soc. (London) 1926, 2334

73) M. SHIMIZU und G. OHTA, J. Pharm. Soc. Japan 71, 1481 (1951)

### 3.4-Dibenzyloxy-benzoesäure-methylester<sup>73)</sup>

entsteht durch sechsstündiges Kochen von 74 g Protocatechusäure-methylester mit 50 g Kaliumhydroxid und 11 g Benzylchlorid in 750 ml Methanol. Man filtriert, dampft ein, nimmt mit Äther auf und wäscht mit 5%iger Kalilauge und mit Wasser. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Eindampfen verbleibt ein gelbes Öl (Lit.-Schmp. 57-58°)<sup>73)</sup>. Ausbeute 100 g.

### 3.4-Dibenzyloxy-benzoesäure<sup>73)</sup>

83 g Methylester und 25 g Kaliumhydroxid werden in 250 ml Methanol und 250 ml Wasser 2 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird am Umlaufverdampfer eingengt und mit 25%iger Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag kristallisiert aus Äthanol in Form farbloser Nadeln, Schmp. 183-185° (Lit.-Schmp. 178° bzw. 181,5-183°)<sup>73)</sup> bzw. <sup>74)</sup>. Ausbeute 42,8 g.

### 3.4-Dibenzyloxy-benzoesäure-anhydrid (28)<sup>73)</sup>

Man erhitzt 8 g der Säure mit 25 g Thionylchlorid auf dem Wasserbad, zieht den  $\text{SOCl}_2$ -Überschuß am Umlaufverdampfer ab und nimmt den festen Rückstand in 80 ml trockenem Benzol auf. Zu dieser Lösung läßt man 10 ml trockenes Pyridin zutropfen. Anschließend gibt man kleine Eisstücke und 400 ml Äther zu. Nach Filtrieren wird die Ätherphase über Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Ligroin in Form farbloser Nadeln, Schmp. 128° (Lit.-Schmp. 128-129°)<sup>73)</sup>. Ausbeute 4,5 g.

### Saurer Abbau von 25 (= 30)<sup>49)</sup>

1 g 25 wird mit 5 ml konzentrierter Salzsäure zwei Minuten lang zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit Äther extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt o-Hydroxy-benzoyl-

---

74) T.KAMETANI und SH.KANO, J.Pharm.Soc.Japan 72, 1081 (1952)

ameisensäure in Form eines gelben Öls, das beim Verreiben mit einem Glasstab fest wird. Aus Benzol gelbe Nadeln, Schmp.  $39^{\circ}$  (Lit.-Schmp.  $39,5^{\circ}$ )<sup>49)</sup>.

#### Saurer Abbau von 27

1 g 27 wird mit 5 ml konzentrierter Salzsäure zum Sieden erhitzt. Auch nach 15 Minuten hatte sich 27 nicht völlig gelöst. Die abgekühlte und filtrierte Lösung wurde mit Äther extrahiert. Im Ätherextrakt wurden dünn-schichtchromatographisch o-Hydroxy-benzoyl-ameisensäure und Benzoesäure nachgewiesen.

#### Saurer Abbau von 26

1 g 26 wird mit konzentrierter Salzsäure wie für 27 beschrieben behandelt. Auch hier erfolgte in 15 Minuten keine völlige Lösung der eingesetzten Verbindung. Im Ätherextrakt wurden dünn-schichtchromatographisch o-Hydroxy-benzoyl-ameisensäure und Veratrum-säure nachgewiesen.

#### Saurer Abbau von 29

1 g 29 wird mit 7 ml konzentrierter Salzsäure wie für 27 beschrieben behandelt. Nach 15 Minuten war die Verbindung noch nicht völlig aufgelöst. Im Ätherextrakt der salzsauren Lösung wurden dünn-schichtchromatographisch o-Hydroxy-benzoyl-ameisensäure und 3,4-Dihydroxy-benzoesäure nachgewiesen.

#### Hydrolyse von 25 (=30) mit Natronlauge<sup>44)</sup>

100 mg 25 werden in 5 ml 10%iger Natronlauge gelöst. Nach kurzem Erwärmen verschwindet die gelbe Farbe der Lösung. Beim Ansäuern der abgekühlten Lösung mit 25%iger Salzsäure fällt eine farblose Substanz aus. Die Verbindung kristallisiert aus heißem Wasser in Form farbloser Nadeln, Schmp.  $156^{\circ}$  (Lit.-Schmp.  $155^{\circ}$ )<sup>44)</sup>. Nach dem Dünnschichtchromatogram ist die Verbindung identisch mit Salicylsäure.

Hydrolyse von 27 mit Natronlauge

Analog 25 werden 100 mg 27 mit 10%iger Natronlauge behandelt. Es entsteht ein Gemisch farbloser Verbindungen, in dem dünn-schichtchromatographisch Benzoesäure und Salicylsäure nachweisbar sind.

Hydrolyse von 26 mit Natronlauge

Analog 25 werden 100 mg 26 mit 7 ml 10%iger Natronlauge kurze Zeit zum Sieden erhitzt. Aus der fast farblosen Lösung fällt nach dem Ansäuern mit 25%iger Salzsäure ein farbloser Niederschlag, der sich aus heißem Wasser umkristallisieren läßt. Nach dem Dünnschichtchromatogram ist ein Gemisch von Salicylsäure und Veratrumsäure entstanden.

Hydrolyse von 29 mit Natronlauge

100 mg 29 werden mit 7 ml 10%iger Natronlauge erhitzt. Die Verbindung geht rasch in Lösung, aus der eine farblose Substanz ausfällt. Beim Ansäuern der abgekühlten Lösung mit 25%iger Salzsäure fällt ein weiterer Niederschlag. Im Dünnschichtchromatogram zeigt das Gemisch der beiden Niederschläge Salicylsäure und 3.4-Dibenzyl-oxy-benzoesäure.

2.3-Dihydro-2.3-dioxo-benzo-[b]-furan-dioxim<sup>44)</sup>

0,5 g 25 (= 30) wurden in 120 ml verdünntem Äthanol gelöst. Man kühlt auf 0° und setzt die wäßrige Lösung von 0,35 g Hydroxylaminhydrochlorid und 0,26 g Natriumcarbonat zu. Nach einigem Stehen im Kühlschrank wird eine farblose Kristallmasse ausgeschieden, die sich aus heißem Wasser umkristallisieren läßt, Schmp. 204° (Lit.-Schmp. 203-205°<sup>44)</sup>.

Umsetzung von 26 mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure

1 g 26 wurde mit 50 ml konzentrierter Jodwasserstoffsäure (d 1,7) in 20 ml Eisessig und 10 ml Acetanhydrid an einer Kolonne mit aufgesetzter Destillationsbrücke so unter Rückfluß gekocht, daß gebil-

detes Methyljodid mit einem Teil der Lösungsmittel abdestillierte. Nach zwei Stunden wurde das Gemisch in 250 ml 10%ige Natriumhydrogensulfidlösung gegossen. Es entstand eine klare, schwach gelb gefärbte Lösung. Mit Essigester wurde daraus ein dunkelgefarbtes Öl isoliert, das beim Verreiben unter Ligroin erstarrte. Nach erneutem Lösen in Essigester und Fällen mit Ligroin aus der heißen Lösung schied sich zunächst ein gelbbraunes Öl und dann eine fast farblose, feste Substanz ab. Der feste Anteil wurde aus Toluol umkristallisiert. Schmp. 186-188°. Die Verbindung war stickstofffrei.

#### Umsetzung von 26 mit Pyridinhydrochlorid

1 g 26 wurde mit 5 g Pyridinhydrochlorid 30 Minuten lang unter Feuchtigkeitsausschluß auf 210° erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde mit siedendem Wasser ausgezogen und der verbleibende Rückstand in Aceton gelöst. In der Acetonlösung ließ sich dünn-schichtchromatographisch nur das Ausgangsprodukt nachweisen. In der wäßrigen Lösung waren mindestens drei Substanzen enthalten.

#### Umsetzung von 29 mit konzentrierter Salzsäure und Acetanhydrid

1 g 29 wurde mit 40 ml Acetanhydrid und 20 ml konzentrierter Salzsäure 2,5 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde am Umlaufverdampfer eingedampft und der Rückstand mit Aceton ausgezogen. Der acetonunlösliche Rückstand zeigte keinen Schmelzpunkt bis 330°, sublimierte beim Erhitzen und entwickelte auf Zusatz von Natronlauge Ammoniakgas. Das Dünnschichtchromatogram der Acetonlösung wies mehrere Substanzflecken auf. Das nach Abziehen des Acetons zurückbleibende gelbe Pulver enthielt keinen Stickstoff.

#### Hydrierung von 29 an 10%iger Pd-Kohle

500 mg 29 wurden in 40 ml gereinigtem Pyridin gelöst. Nach Zu-

satz von 100-150 mg 10%iger Pd-Kohle und mehrmaligem Spülen der Apparatur mit Wasserstoffgas wurde die Lösung unter Wasserstoff bei Raumtemperatur und Normaldruck eine halbe Stunde lang geschüttelt. Während dieser Zeit betrug der Wasserstoffverbrauch  $20 \text{ cm}^3$ . Nach Filtrieren der Lösung wurde das Pyridin im Vakuum abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde in Aceton aufgenommen und mit Ligroin gefällt. Zuerst fiel eine geringe Menge gelben Öls und dann eine feste farblose Substanz aus, Schmp.  $181-182^\circ$ . Die Substanz wurde dünnschichtchromatographisch als 3,4-Dibenzyl-oxy-benzoesäure identifiziert<sup>+)</sup> .

#### Umsetzung von 26 mit $\text{SnCl}_2$ und konzentrierter Salzsäure

Die Lösung von 1 g 26 in 50 ml Eisessig wurde mit der Lösung von 7 g  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  in 50 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Es wurde so lange bei Raumtemperatur gerührt, bis das Gemisch fast farblos geworden war. Nach Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum wurde der Rückstand mit siedendem Aceton ausgezogen. Das Dünnschichtchromatogram der Acetonlösung zeigte mehrere Substanzen, von denen nur eine als Veratrumsäure identifiziert werden konnte. Der acetonunlösliche Rückstand entwickelte auf Zusatz von Natronlauge Ammoniak.

#### o-Veratroxyloxy-acetophenon<sup>9)</sup>

wurde aus o-Hydroxy-acetophenon und Veratroylchlorid durch Erhitzen in trockenem Pyridin dargestellt. Aus Äthanol und aus Benzol/Petroläther farblose Kristalle, Schmp.  $129^\circ$  (Lit.-Schmp.  $129^\circ$ )<sup>9)</sup>. Ausbeute 86%.

#### o-Hydroxy-benzoyl-veratroyl-methan (11)<sup>9)</sup>

entsteht aus o-Veratroxyloxy-acetophenon und KOH-Pulver in trockene-

---

+) Bei der analogen Hydrierung von 26 in Eisessig wurde etwas Veratrumsäure isoliert.

nem Pyridin bei 40°. Aus Benzol gelbe Blättchen, Schmp. 130° (Lit.-Schmp. 130°)<sup>9)</sup>, Ausbeute 86,1%.

### 3-Veratroyl-chromon (12)

Analog einer Methode von CLAISEN<sup>74)</sup> werden 10,6 g **11** mit 10,5 g Ortho-ameisensäuretriäthylester (2 Val) und 14,4 g Acetanhydrid (4 Val) je 1 Stunde lang auf 100°, 120°, 140° und 155° erhitzt. Der dabei entstehende Essigsäureäthylester wird laufend abdestilliert. Anschließend engt man am Umlaufverdampfer weiter ein. Es verbleibt eine rotgelbe Paste, die aus Eisessig in Form farbloser, kleiner Nadeln kristallisiert, Schmp. 212-213°. Ausbeute 16,6 g = 50,5%.

UV (Methanol; c = 3,88 mg/500 ml) :  $\lambda$  max 234, 295 nm.

IR (KBr) : Phenyl 3090, 3030, 1620, 1605, 1590; Methoxyl 3000, 2970, 2940;  $\nu$  C=O-Veratroyl 1665;  $\nu$  C=O-Ringcarbonyl 1645/cm.

|                           |                            |
|---------------------------|----------------------------|
| $C_{18}H_{14}O_5$ (310,3) | Ber. C 69,67% H 4,54%      |
|                           | Gef. C 69,96% H 4,84%      |
|                           | Mol.Gew. 291; 293 (Aceton) |

### 3-Cyan-3',4'-dimethoxy-flavon (10)

wurde analog den Vorschriften für 3-Cyan-flavon von HAVERLAND<sup>21)</sup> dargestellt (Methode A und B).

Methode A: 3,1 g **12** werden durch vorsichtiges Erwärmen in 75 ml 10%iger wäßriger Kalilauge gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 1,4 g Hydroxylaminhydrochlorid (2 Val) zugesetzt, die rotgelbe Lösung von **12** hellt sich dabei allmählich auf. Nach vierstündigem Stehen gibt man das Reaktionsgemisch in 150 ml 10%ige wäßrige Salzsäure, der 15 ml Äthanol zugesetzt wurden. Der ausgefallene Niederschlag wird gesammelt und aus Eisessig umkristallisiert. Fast farblose, glänzende, sehr feine Nadeln. Schmp. 264-266°. Ausbeute 1,4 g = 46,9%.

---

74) L. CLAISEN, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 2730 (1893)

Methode B: 12,4 g **12** werden in einem Gemisch von 60 ml trockenem Äthanol und 60 ml trockenem Pyridin gelöst. Die Lösung wird mit 5,6 g (2 Val) Hydroxylaminhydrochlorid und dann anteilweise mit 24 ml Acetanhydrid versetzt. Anschließend erhitzt man 1 Stunde lang auf dem siedendem Wasserbad und gießt das abgekühlte Gemisch in 600 ml 10%ige wäßrige Salzsäure. Der gesammelte Niederschlag wird aus Eisessig umkristallisiert und ist mit der nach Methode A erhaltenen Substanz identisch. Ausbeute 7,5 g = 61,1%.

Methode C: 300 mg Dihydroxycyanflavon **2b** werden mit 8 g getrocknetem Kaliumcarbonat und 2 ml Dimethylsulfat in 10 ml Aceton 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Die abgekühlte Lösung wird mit Wasser verdünnt. Die ausfallende Verbindung ist mit der nach Methode A erhaltenen Substanz identisch. Ausbeute 280 mg.

UV (Methanol; c = 3,84 mg/500 ml) :  $\lambda$  max 345, 310 (sh), 250-225 (sh) nm.

IR (KBr): Phenyl 3020, 1610; Methoxyl 2945-3000, 2845; Cyan 2230;  $\nu$  C=O-Ringcarbonyl 1645/cm.

NMR ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ): A- und B-Ring 6,85-8,15 (7H, m);  $\text{OCH}_3$  3,87 (6H, s) ppm.

|                                                 |                                 |
|-------------------------------------------------|---------------------------------|
| $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (307,3) | Ber. C 70,35% H 4,26% N 4,56%   |
|                                                 | Gef. C 70,12% H 4,68% N 4,59%   |
|                                                 | Mol. Gew. 317; 321 (Chloroform) |

### 3-Cyan-3'.4'-dihydroxy-flavon ( **2b** )

10 g **10** werden in 100 ml Jodwasserstoffsäure (d 1,7) suspendiert. Anschließend erhitzt man 2 Stunden lang so unter Rückfluß, daß ein Teil der Jodwasserstoffsäure zusammen mit gebildetem Methyljodid abdestillieren kann. Die restliche Jodwasserstoffsäure wird am Umlaufverdampfer abgezogen. Der feste Rückstand wird

in wenig Aceton gelöst. Beim Eintropfen der Acetonlösung in 500 ml einer 10%igen wäßrigen Natriumhydrogensulfidlösung fällt ein gelblich-weißer Niederschlag, der nach dem Dünnschichtchromatogram das Produkt **2b** neben dem Dimethyläther **10** enthält. Durch Umkristallisieren aus Äthanol bzw. besser durch Umfällen aus Dioxan mit 5%iger wäßriger Schwefelsäure wird **2b** rein in Form schwachgelber Kristalle erhalten, Schmp. 287-289° unter Zersetzung. Ausbeute 7,0 g = 88,8%.

UV-, IR- bzw. NMR-Spektrum vgl. Abb. 10, 16 bzw. 17.

|                          |                               |
|--------------------------|-------------------------------|
| $C_{16}H_9NO_4$ (279, 3) | Ber. C 68,82% H 3,25% N 5,02% |
|                          | Gef. C 68,37% H 3,47% N 4,41% |
|                          | Mol. Gew. 288 (Aceton)        |

### 3-Cyan-3'.4'-diacetoxy-flavon (17)

1 g **2b** wird mit 10 g wasserfreiem Natriumacetat und 100 ml Acetanhydrid eine Stunde unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wird in 500 ml Wasser gegossen. Die ausgefallene Substanz kristallisiert aus Eisessig in Form farbloser Nadeln, Schmp. 208-209°. Ausbeute 1,2 g = 92,3%.

UV (Methanol; c = 4,5 mg/500ml):  $\lambda_{\max}$  299, 264, 226 nm.

IR (KBr): Phenyl 3050, 1610, 1500; Cyan 2230;  $\nu$  C=O-Acetyl 1770;  $\nu$  C=O-Ringcarbonyl 1640/cm.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): A- und B-Ring 7,5-8,2 (7H, m); OCOCH<sub>3</sub> 2,37 (6H, s) ppm.

|                             |                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| $C_{20}H_{13}NO_6$ (363, 3) | Ber. C 66,11% H 3,63% N 3,86%       |
|                             | Gef. C 66,19% H 3,90% N 3,76% 3,98% |
|                             | Mol. Gew. 344 (Chloroform)          |

### 3-Carbamoyl-3'.4'-dimethoxy-flavon (18)

Methode A: 2 g **10** werden mit 50 ml konzentrierter Schwefelsäu-

re auf 50-70° (Wasserbad) erwärmt. Die Substanz geht dabei langsam unter Rotfärbung in Lösung. Nach 20 Stunden wird das Gemisch in 500 ml Wasser gegossen. Nach mehrstündigem Stehen wird das ausgefallene Carbamoylflavon **18** abgesaugt. Aus Äthanol feine, farblose Nadeln, Schmp. 246-248° unter Zersetzung und Sintern ab 235°. Ausbeute 1,8 g = 85,7%.

Methode B: 300 mg **2c** werden mit 3 g getrocknetem Kaliumcarbonat, 2ml Dimethylsulfat und 10 ml Aceton eine Stunde lang unter Rückfluß gekocht. Zur abgekühlten Lösung werden 100 ml Wasser zugesetzt. Die ausgefallene Substanz wird mit viel Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 245-247° unter Zersetzung. Ausbeute 230 mg = 70,0%.

UV (Methanol; c = 4,07 mg/500 ml) :  $\lambda$  max 325-330 (sh), 311, 245 nm.

IR- bzw. NMR-Spektrum vgl. Abb. 19 bzw. 20.

|                            |                                     |
|----------------------------|-------------------------------------|
| $C_{18}H_{15}NO_5$ (325,3) | Ber. C 66,45% H 4,65% N 4,31%       |
|                            | Gef. C 66,76% H 4,30% N 4,27% 4,32% |
|                            | Mol. Gew. 316 (Chloroform)          |

### 3-Carbamoyl-3'.4'-dihydroxy-flavon (**2c**)

Methode A: 3 g **2b** werden mit 50 ml konzentrierter Schwefelsäure 10 Stunden lang auf 50-70° erwärmt (Wasserbad). Dann wird das Gemisch in 500 ml Wasser gegossen. Nach Stehen über Nacht wird der Niederschlag gesammelt. Es handelt sich um ein Substanzgemisch, aus dem **2c** erst nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol bzw. Eisessig rein erhalten wird. Aus Eisessig feine, farblose Nadeln, Schmp. 273-275° unter Zersetzung und Braunfärbung ab 260°. Ausbeute 0,8 g = 25,0%.

Methode B: Die Suspension von 2g **18** in 100 ml Methylenchlorid wird mit einem Aceton/Trockeneis-Gemisch auf -50° bis -60° ge-

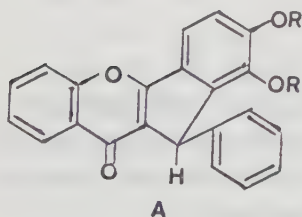
kühlt. Man gibt 25 g Bortribromid zu und läßt 20 Stunden in dem sich langsam erwärmenden Kältebad stehen. Anschließend rührt man eine Stunde lang bei Raumtemperatur und zersetzt überschüssiges Bortribromid durch vorsichtiges Zugeben von Wasser. Der feste Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser intensiv gewaschen. Der gelb gefärbte Rückstand wird aus Äthanol bzw. Eisessig umkristallisiert. Farblose, feine Nadeln, Schmp.  $274-276^{\circ}$  unter Zersetzung und Braunfärbung ab  $265^{\circ}$ . Ausbeute 1,55 g = 86,1%.

UV-, IR- bzw. NMR-Spektrum vgl. Abb. 10, 21 bzw. 22.

|                             |      |   |        |   |       |   |       |
|-----------------------------|------|---|--------|---|-------|---|-------|
| $C_{16}H_{11}NO_5$ (297, 3) | Ber. | C | 64,65% | H | 3,37% | N | 4,71% |
|                             | Gef. | C | 64,98% | H | 4,14% | N | 4,41% |

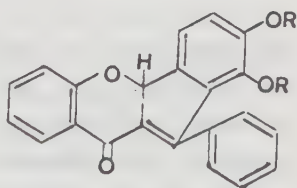
8. Zusammenfassung

1. Die Darstellung folgender neuer 3',4'-Dihydroxy-flavone mit -M-Substituenten in 3-Stellung wird beschrieben: 3-Benzoyl- (**2**), 3-Cyan- (**2b**) und 3-Carbamoyl-3',4'-dihydroxy-flavon (**2c**). Bei den Synthesen wurden einige neue Zwischenprodukte erhalten. Versuche zur Darstellung von 3-Nitro- bzw. 3-Carboxy-3',4'-dihydroxy-flavon schlugen fehl.
2. Die Struktur der bei der Entmethylierung von 3-Benzoyl-3',4'-dimethoxy-flavon mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure in Eisessig/Acetanhydrid erhaltene Verbindung **5** konnte nicht aufgeklärt werden. Aufgrund der Analysen und der Spektraldaten von **5** und seinem Diacetylderivat **5a** werden die nachstehend abgebildeten Strukturen A und B diskutiert.



**5** : R = H

**5a**: R = COCH<sub>3</sub>



3. Das NMR-Spektrum des bei der Kondensation von o-Hydroxy-dibenzoyl-methan mit Veratrumaldehyd entstandenen Produktes zeigt, daß nicht - wie von BAKER und GLOCKLING<sup>9)</sup> beschrieben - 2'-Hydroxy-3,4-dimethoxy- $\alpha$ -benzoyl-chalkon sondern 3-Benzoyl-3',4'-dimethoxy-flavanon entstanden ist.
4. Bei der Reaktion von o-Hydroxy- $\beta$ -nitro-acetophenon mit Acetanhydrid in Pyridin entsteht nicht - wie von HUEBNER und LINK<sup>40)</sup> berichtet - 2-Methyl-3-nitro-chromon, sondern 2-Acetoxy-imino-

3-oxo-2,3-dihydro-benzo-[b]-furan. Die Struktur dieser Verbindung wird durch Interpretation der Spektren, durch Abbaureaktionen und durch unabhängige Synthese nach STOERMER und KAHLERT<sup>49)</sup> bzw. HALBERKANN<sup>51)</sup> bewiesen. Analog sind die Produkte der Reaktionen von o-Hydroxy- $\beta$ -nitro-acetophenon mit Benzoessäure-, Veratrumsäure- bzw. 3,4-Dibenzoyloxy-benzoesäureanhydrid nicht als entsprechende 3-Nitroflavone, sondern als 2-Benzoyloxy-imino-, 2-Veratroyloxy-imino- bzw. 2-(3,4-Dibenzoyloxy-benzoyloxy-imino)-3-oxo-2,3-dihydro-benzo-[b]-furan anzusehen.

5. Mit Hilfe der Durchflußmethode nach CLARK, BALL und CHEN<sup>8) 61) 62)</sup> unter Verwendung von  $\text{Ce(IV)SO}_4$ -Lösung als Oxidationsmittel wurden die Redoxpotentiale der Brenzcatechin/o-Chinonsysteme von Brenzcatechin, 3',4'-Dihydroxy-flavon, **2**, **2b** bzw. **2c** zu 801,7, 878,8, 917,0, 942,0 bzw. 872,1  $\pm$  10-15 mV bestimmt.
6. Es gelang nicht, die bei der Oxidation von **2**, **2b** bzw. **2c** mit  $\text{Ce(IV)SO}_4$ ,  $\text{KJO}_3$  bzw. aktivem  $\text{PbO}_2$  intermediär gebildeten o-Chinone in Substanz zu isolieren. Auch die Darstellung stabiler Derivate durch Kondensation mit o-Phenylendiamin bzw. Addition von Benzolsulfinsäure oder Cystein gelang nicht.

## LEBENS LAUF

Am 21. März 1937 wurde ich als Sohn des Diplom-Bergingenieurs Hugo Köhne und seiner Ehefrau Margarethe, geb. Dittrich, in Schwerte Ruhr geboren.

Nach vierjähriger Volksschulzeit wurde ich im Frühjahr 1948 in das Friedrich Bährens Gymnasium in Schwerte aufgenommen und bestand dort die Reifeprüfung im März 1957.

Im Sommersemester 1957 begann ich an der Universität Würzburg das Studium der Chemie. Im Juli 1961 bestand ich dort die Diplom-Chemiker-Vorprüfung. Ab Sommersemester 1962 setzte ich mein Studium an der Freien Universität Berlin fort, das ich am 30. 9. 1966 mit der Diplomprüfung in Chemie abschloß.

Seit Januar 1967 arbeite ich auf Anregung und unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. Loth im Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin an der vorliegenden Dissertation. Gleichzeitig wurde ich als wissenschaftlicher Hilfsassistent angestellt. Seit dem 27. 2. 1969 bin ich als wissenschaftlicher Assistent tätig.





